

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2017/18

DOCTORANDO: **REYES VALDIVIA, ANDRÉS ALEJANDRO**
D.N.I./PASAPORTE: ****5947S

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 20/06/18, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **JOSÉ SABÁN RUIZ**.

Sobre el siguiente tema: *IMPACTO DE LA PRÓTESIS AÓRTICA TRAS REPARACIÓN ENDOVASCULAR O CIRUGÍA ABIERTA EN EL COMPORTAMIENTO HEMODINÁMICO CENTRAL Y LA RIGIDEZ ARTERIAL, EVALUADA MEDIANTE MÉTODOS NO INVASIVOS, EN PACIENTES CON ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): **sobresaliente**

Alcalá de Henares, 20 de junio de 2018

EL PRESIDENTE

Fdo.: _____

EL SECRETARIO

Fdo.: _____

EL VOCAL

Fdo.: _____


Con fecha 16 de julio de 2018 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada



FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: 

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 16 de julio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por REYES VALDIVIA, ANDRÉS ALEJANDRO, el día 20/06/18, titulada *IMPACTO DE LA PRÓTESIS AÓRTICA TRAS REPARACIÓN ENDOVASCULAR O CIRUGÍA ABIERTA EN EL COMPORTAMIENTO HEMODINÁMICO CENTRAL Y LA RIGIDEZ ARTERIAL, EVALUADA MEDIANTE MÉTODOS NO INVASIVOS, EN PACIENTES CON ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 18 de julio de 2018
EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA



F. Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:

Doctorando: REYES VALDIVIA, ANDRÉS ALEJANDRO

Secretario del Tribunal: CLAUDIO GANDARIAS ZÚÑIGA. Jefe de Servicio MD, PHD. Dpto. Angiología y cirugía vascular

Director/a de Tesis: JOSÉ SABÁN RUIZ



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20____



Fdo. El Funcionario



El Dr. José Sabán Ruiz, Doctor en Medicina y Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares

CERTIFICA:

Que Don ANDRES ALEJANDRO REYES VALDIVIA, licenciado en Medicina, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la TESIS DOCTORAL:

“Impacto de la prótesis aórtica tras reparación endovascular o cirugía abierta en el comportamiento hemodinámico central y la rigidez arterial, evaluada mediante métodos no invasivos, en pacientes con aneurisma de aorta abdominal”

Revisado el presente trabajo, estimo que corresponde fielmente a los resultados obtenidos y que puede ser presentado para ser juzgado por el tribunal que sea designado para su lectura.

Madrid a 10 de Noviembre de 2017.

Prof. Dr. José Sabán Ruiz

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **IMPACTO DE LA PRÓTESIS AÓRTICA TRAS REPARACIÓN ENDOVASCULAR O CIRUGÍA ABIERTA EN EL COMPORTAMIENTO HEMODINÁMICO CENTRAL Y LA RIGIDEZ ARTERIAL, EVALUADA MEDIANTE MÉTODOS NO INVASIVOS, EN PACIENTES CON ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL** presentada por D. **ANDRÉS ALEJANDRO REYES VALDIVIA**, bajo la dirección del Dr. D. José Sabán Ruiz, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 31 de enero de 2018.


Fdo.: Pedro de la Villa Polo





Universidad de Alcalá

Programa de Ciencias de la Salud RD 99/2011

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales

“Impacto de la prótesis aórtica tras reparación endovascular o cirugía abierta en el comportamiento hemodinámico central y la rigidez arterial, evaluada mediante métodos no invasivos, en pacientes con aneurisma de aorta abdominal”

TESIS DOCTORAL

Andrés Alejandro Reyes Valdivia

MADRID, 2018

A mis padres, Nella y Andrés

A Pía

A Iki

A Tatín

Agradecimientos

Al Dr. José Sabán Ruiz, Director de esta tesis, por la confianza depositada en mi persona y su incondicional apoyo.

A Martín Fabregate Fuente, persona fundamental para el desarrollo de esta tesis. Largas tardes dan hoy su fruto, m estimado Martín. Las palabras sobran.

A la Dra. Cristina Gómez Olmos, que con su cálida amistad y constante empuje me ha permitido y me permite salir airoso en tiempos de zozobra.

A la Dra. Carmen Cuesta Gimeno, por darme la oportunidad de poner en valor mis aptitudes.

A la Dra. África Duque Santos, por su ayuda más que relevante en el desarrollo del presente trabajo y su apoyo en la ardua labor del día a día.

A las Dras. Asunción Romero Lozano y Marta Garnica Ureña, quienes han apoyado y colaborado con la recolección de datos de forma impecable.

Al Dr. Giancarlo Romero Rivas, gran amigo y mejor persona.

A los miembros del Servicio de Cirugía Vascular del hospital Ramón y Cajal, que han permitido con su buen hacer, la recolección de los pacientes del presente trabajo.

Al equipo de la Unidad de Patología Endotelial, por su ayuda incondicional para la elaboración de esta tesis.

Resumen

Introducción

El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una enfermedad relacionada a la enfermedad cardiovascular (CV) que requiere tratamiento quirúrgico para prevenir su ruptura. La elevación de la rigidez arterial (RA) es un reconocido determinante independiente de morbilidad CV y mortalidad, jugando un rol especial en la aterosclerosis. La importancia de la técnica quirúrgica usada para la reparación de AAA en los resultados a largo plazo necesita ser clarificado para determinar si la reparación (EVAR) o la cirugía abierta (OSR) incrementa los valores de RA y por tanto confiere peor pronóstico CV.

Métodos

Estudio prospectivo no randomizado que incluye pacientes tratados de forma consecutiva mediante EVAR u OSR por AAA entre Febrero 2015 y Enero 2016. Este estudio se encuentra registrado en el National Institutes of Health website (ClinicalTrials.gov) e identificado con NCT02642952. Medimos los parámetros hemodinámicos aórticos centrales, principalmente: Índice de aumento corregido (AIx@75) y velocidad de onda de pulso carótido-radial (c-r VOP) como marcadores de RA, antes de la cirugía y en el primer control post-operatorio, usando el dispositivo Sphygmocor (Atcor medical). Marcadores inflamatorios como: homocisteína, proteína C-reactiva y fibrinógeno fueron también medidos en el mismo periodo.

Resultados

Incluimos 44 pacientes, 25 en el grupo endoprótesis (EP) y 19 en el grupo prótesis quirúrgica (PQ). El grupo EP incluyó pacientes mayores y con diámetros de AAA más grandes. Se encontró una disminución estadísticamente significativa en AIx@75 en el grupo EP, y una tendencia a la disminución que no alcanzó la significancia estadística en el grupo PQ. No se observaron cambios significativos en el parámetro c-r VOP en ningún grupo. Todos los parámetros de inflamación sérica mostraron elevación después del tratamiento quirúrgico, siendo más significativa la homocisteína. El análisis

multivariante mostró que la homocisteína basal, el diámetro de AAA y el AIX@75 basal se correlacionaban de forma independiente con el cambio de AIX@75 tras la cirugía.

Conclusiones

El estudio sugiere que ambos tratamientos aportan una disminución post-operatoria de la RA medida por AIX@75 y no producen cambios en el parámetro c-r VOP, en el periodo temprano. Se necesita mayor seguimiento para valorar si estos hallazgos se mantienen en el tiempo.

Summary

Introduction

Abdominal aortic aneurysm (AAA) is an important cardiovascular (CV) related disease that requires surgical treatment to prevent rupture. The elevation of arterial stiffness (AS) is an increasingly recognized independent determinant of CV morbidity and mortality and plays a special role in atherosclerosis. The importance of the surgical technique used for AAA repair in the long-term outcomes still needs to be clarified, and whether endovascular aortic repair (EVAR) or open surgical repair (OSR) confer high AS measurements and thus, worse prognosis in terms of CV morbidity needs further investigation.

Methods

This is a prospective non-randomized study that included consecutive patients requiring either EVAR or OSR for AAA disease between February 2015 and January 2016. This study is registered on the National Institutes of Health website (ClinicalTrials.gov) and identified with NCT02642952. We measured central aortic hemodynamics, mainly: corrected augmentation index (AIx@75) and carotid-radial pulse wave velocity as AS markers before surgery and in the first post-operative control, using Sphygmocor (Atcor medical). Inflammatory markers such as: homocysteine, C-reactive protein and fibrinogen were also measured in the same time-line.

Results

We included 44 patients, 25 in the EVAR group and 19 in the OSR group. The EVAR group included older patients and with larger AAA. There was a decrease in AIx@75 in the EVAR group after treatment that reached statistical significance, whereas in the OSR we found a tendency to decrease in the same variable, without statistical significance. There was no significant change in c-r PWV in either group. All inflammatory markers showed increase values after surgical repair, homocysteine the

most significant. Multivariate analysis showed basal homocysteine, AAA diameter and basal AIx@75 as independently related to the change in AIx@75 after surgery.

Conclusions

This study suggests that both treatments confer better post-operative values of AS measured by AIx@75 and produces no changes in carotid-radial PWV, in the early term. Whether this situation is maintained during follow-up needs further investigation.

INDICE

ABREVIATURAS

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL

1.2 ETIOPATOGENIA

1.3 EL ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL Y SU RELACIÓN CON LA

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

1.4 CLASIFICACIÓN DEL ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL

1.4.1 Por etiología

1.4.2 Por su forma

1.5 RIESGO DE RUPTURA

1.6 TRATAMIENTO

1.6.1 Farmacológico

1.6.2 Quirúrgico

1.6.2.1 Cirugía reparadora abierta

1.6.2.2 Cirugía endovascular

1.7 COMPLICACIONES

1.7.1 Cirugía abierta

1.7.2 Cirugía endovascular

1.8 SEGUIMIENTO POST-QUIRÚRGICO A CORTO, MEDIANO Y LARGO PLAZO.

1.9 ESTUDIOS COMPARATIVOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL

1.10 RIGIDEZ ARTERIAL

1.10.1 Introducción al concepto de rigidez arterial

1.10.2 Análisis de onda de pulso (Índice de Aumento)

1.10.3 Velocidad de onda de pulso

1.10.4 Otros parámetros no invasivos de rigidez arterial

1.10.5 El papel de la rigidez arterial en la etiopatogenia del aneurisma de aorta abdominal

1.11 MARCADORES DE INFLAMACIÓN VASCULAR Y SU LUGAR EN LA PATOLOGÍA VASCULAR EN GENERAL Y CON EL ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL EN PARTICULAR.

1.11.1 Introducción

1.11.2 Aspectos específicos de los marcadores estudiados en la presentes tesis.

1.11.2.1 Homocisteína

1.11.2.2 Proteína C reactiva

1.11.2.3 Fibrinógeno

1.12 ESCALAS DE RIESGO DE MORTALIDAD PARA PACIENTES QUE

PRECISAN TRATAMIENTO POR ANEURISMA DE AORTA ABDOMINAL

2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

3. OBJETIVOS

3.1 PRINCIPAL

3.2 SECUNDARIOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

4.2 POBLACION DE ESTUDIO

4.3 TAMAÑO MUESTRAL

4.4 PROTOCOLO DEL ESTUDIO

4.4.1.- Sphygmocor. Especificaciones técnicas

4.5 CRONOGRAMA DE ESTUDIO

4.6 CONSIDERACIONES QUIRÚRGICAS

4.7 ANALISIS DE DATOS

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

5. RESULTADOS

5.1 DESCRIPCIÓN DE GRUPOS Y CARACTERÍSTICAS BASALES

5.2 ANÁLISIS DE PARÁMETROS DE RIGIDEZ ARTERIAL Y

COMPORTAMIENTO HEMODINÁMICO CENTRAL DE LOS GRUPOS

5.3 ANÁLISIS DE MARCADORES INFLAMATORIOS

5.4 ANÁLISIS UNIVARIANTE DE FACTORES PRONOSTICOS DE CAMBIOS EN LA RIGIDEZ ARTERIAL TRAS CIRUGIA POR AAA

5.5 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE FACTORES PRONOSTICOS DE CAMBIOS EN LA RIGIDEZ ARTERIAL TRAS CIRUGIA POR AAA

6. DISCUSIÓN

7. CONCLUSIONES

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. ANEXO

Abreviaturas

Según aparición en el texto.

| | |
|---------|---|
| AAA | Aneurisma de Aorta Abdominal |
| MEC | Matriz extra-celular |
| CMLV | Células musculares lisas del vaso |
| MP | Metaloproteasas |
| MP-2 | Gelatinasa A |
| MP-9 | Gelatinasa B |
| ARIC | Atherosclerosis Risk in Communities |
| IgG | Inmunoglobulina G |
| DM | Diabetes Mellitus |
| BB | Beta bloqueantes |
| iECA | Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina |
| BRA | Bloqueantes de receptores de angiotensina |
| PTFE | Politetrafluoroetileno |
| EVAR | Endovascular aortic repair |
| TC | Tomografía axial computarizada |
| RA | Rigidez arterial |
| VI | Ventrículo izquierdo |
| AIx | Índice de Aumento |
| VOP | Velocidad de onda de pulso |
| VOP c-f | Velocidad de onda de pulso carótida-femoral |
| VOP c-r | Velocidad de onda de pulso carótida-radial |

| | |
|--------|---|
| ECV | Enfermedad cerebro-vascular |
| ACC | Arteria carótida común |
| PCR | Proteína C reactiva |
| PCR-us | Proteína C reactiva ultra-sensible |
| BAR | British Aneurysm Repair |
| VGNW | Vascular Governance North West |
| CRD | Cuaderno de recogida de datos |
| EPOC | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| ASA | American Society of Anesthesiology classification |
| HTA | Hipertensión arterial |
| DL | Dislipemia |
| IRC | Insuficiencia renal crónica |
| PQ | Prótesis quirúrgica |

1.- Introducción

1.1.- Epidemiología del aneurisma de aorta abdominal

El aneurisma de aorta abdominal (AAA), definido como un incremento del 50% del diámetro normal de la aorta abdominal o en medidas normales $>2,5 - 3\text{cm}$, es una enfermedad frecuentemente olvidada en las casuísticas de enfermedad cardiovascular. A pesar de que su prevalencia es baja, su impacto sobre la morbimortalidad cardiovascular global es considerable, y lo más importante, tiende a aumentar entre otras razones por el envejecimiento poblacional con el que está estrechamente relacionado.

Esta patología se encuentra presente principalmente en varones mayores de 65 años y que en su mayoría presentan los factores de riesgo cardiovascular habituales ¹. La prevalencia se encuentra alrededor del 2% - 5% según grandes estudios poblacionales en zonas occidentales, lo que es igual a 2000 casos por 100 000 habitantes ². Estudios realizados en nuestro territorio demuestran hallazgos similares a los previos ^{3,4}.

El diagnóstico del AAA debe su importancia a la necesidad de tratamiento ante un eventual riesgo de ruptura que se encuentra habitualmente ligado al tamaño del aneurisma. Las últimas guías han determinado el tamaño en el cual se debe

tratar un AAA por su riesgo de ruptura en 5,5cm de diámetro ⁵. De esta forma, cuanto mayor sea el tamaño del aneurisma, mayor será la posibilidad de ruptura; y por tanto se precisará celeridad en el tratamiento quirúrgico. Debido a esto, se han desarrollado múltiples programas de diagnóstico prematuro con ultrasonografía, más conocido por el anglicismo "screening" ⁶.

Estos programas han demostrado una reducción significativa en la mortalidad por ruptura de AAA en aquellos países en donde se ha establecido de forma regular ⁷. Sin embargo, estudios más recientes ⁸ en poblaciones occidentales, encuentran cambios y modificaciones en estilos de vida de aquellos pacientes con mayor propensión a desarrollar AAA. Se plantea que debido a la reducción considerable de prevalencia de esta patología causada por la disminución de los factores de riesgo cardiovasculares "modificables", se podría replantear el esquema de "screening" en las poblaciones.

1.2.- Etiopatogenia

Existen múltiples teorías que intentan explicar la aparición del AAA; ya que no está clara la relación causa-efecto con los factores de riesgo convencionales de enfermedad cardiovascular ⁹. Sin embargo, entre los factores de riesgo asociados a la aparición de esta enfermedad se encuentran: la edad, el sexo masculino, el consumo de tabaco, la hipertensión arterial y antecedentes familiares de aneurisma aórtico ¹⁰.

En la patogenia del AAA se observa una disminución de la elasticidad por disminución de fibras elásticas en la media, además de una ausencia casi completa

de vasa vasorum en dicho sector. Se observa por tanto un defecto estructural del sector aórtico abdominal. Esta pérdida de la lámina elástica y las células musculares lisas se debe probablemente a agentes inflamatorios y metaloproteasas ¹¹. Dicha respuesta inflamatoria parece ser debida a la acción de los macrófagos y linfocitos T ¹².

Los procesos bioquímicos esenciales en la dilatación aneurismática son principalmente la proteólisis de la matriz extra-celular (MEC) ^{13,14}, recientemente denominada MATRIX ¹⁵, en la pared del vaso y la apoptosis de las células musculares lisas del vaso (CMLV) ¹⁶. Esta serie de eventos generan una hiperplasia de la capa media. Las metaloproteasas (MP) más estudiadas en este sentido son la gelatinasa-A (MMP-2-productas) y gelatinasa-B (MMP-9) ¹⁷.

En conjunto, esta serie de eventos inflamatorios que producen un efecto elastolítico y proteolítico sobre las capas de la aorta ¹⁸, contribuyen por tanto a la pérdida de elasticidad de la pared y por tanto su degeneración con la consiguiente dilatación ¹⁹.

1.3.- El aneurisma de aorta abdominal y su relación con la enfermedad cardiovascular.

Diversos estudios poblacionales ²⁰ han demostrado el rol de los factores de riesgo cardiovascular en el desarrollo del AAA. Sin embargo, la asociación más fuerte está claramente relacionada al consumo del tabaco. El estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) analizó a una población de 15.792 participantes

siendo evaluados en diferentes visitas. Durante la última visita se realizó una evaluación con ultrasonido abdominal en 5.911 supervivientes (24 años después de la primera visita) encontrando 75 AAAs asintomáticos. Concluyeron finalmente que el tabaco, el sexo masculino, así como niveles más elevados de colesterol LDL y colesterol total se asociaba a mayor riesgo de desarrollar AAA.

Otro estudio realizado en 18.782 personas por encima de 65 años añadió a los hallazgos previamente descritos la fuerte asociación de mujeres fumadoras en este grupo de edad y la aparición del AAA, siendo la misma patología con peor pronóstico ²¹. Estos resultados han sido además ampliamente sustentados por grandes estudios poblacionales ²², en donde se sugiere una mejor evolución (en función de la rapidez de crecimiento) durante el seguimiento en mujeres que cesan el consumo de tabaco en relación con hombres ante la misma situación. El rol de la enfermedad coronaria en pacientes con AAA es determinante para el pronóstico. Young et al identificaron un 31% de pacientes con enfermedad coronaria severa susceptible de revascularización en un grupo de 302 pacientes con AAA a los cuales se les realizó cateterismo previo a la intervención ²³.

1.4.- Clasificación del aneurisma de aorta abdominal

1.4.1.- Por su etiología

a) Degenerativos

Típicamente definidos como aneurismas ateroscleróticos. Suelen ser la mayor proporción de aneurismas tratados en los diferentes centros y los pacientes, asociar los factores de riesgo cardiovascular previamente mencionados.

b) Inflamatorios

Suelen encontrarse en el contexto de una enfermedad inflamatoria sistémica (Behcet) o ser un diagnóstico en sí mismo (enfermedad relacionada a Inmunoglobulina G (IgG)).

c) Genéticos

Habitualmente relacionados con enfermedades conocidas y asocian aneurisma del cayado aórtico y/o toraco-abdominales (Síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos).

d) Infecciosos

Habitualmente relacionado a Salmonella, aunque son muchos los microorganismos descritos en la literatura que pueden generar una infección primaria del sector aórtico.

1.4.2.- Por su forma

a) Fusiformes

Aquellos aneurismas de hallazgo habitual y relacionado con degeneración aterosclerótica. Sobre los cuales se realizan los protocolos de tratamiento según el tamaño y crecimiento. (Fig.1)

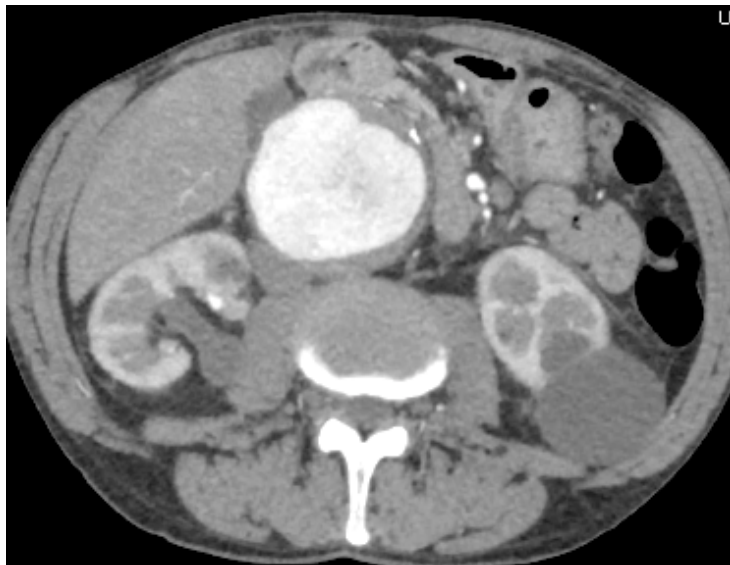


Fig.1 Angio-TC de un AAA de gran tamaño
(Prueba realizada en el hospital Ramón y Cajal).

b) Saculares

Pérdida de función elástica de una zona puntual en la pared aórtica y por tanto crecimiento de dicho sector. Asocian mayor riesgo de ruptura, por lo que deben de ser tratados independientemente del tamaño. Se debe descartar patología infecciosa como causante de esta condición.

1.5.- Riesgo de ruptura

La principal razón por la que se realizan los métodos preventivos de "screening" es para disminuir la tasa de AAA rotos; y en aquellos pacientes con hallazgo de AAA de pequeño tamaño, hacer un seguimiento de la evolución del crecimiento del mismo ^{24, 25}. Esta situación es una manifestación urgente y de riesgo vital para el paciente, ya que se presupone el fallecimiento por exanguinación si no se recibe tratamiento a tiempo. La ruptura del AAA se produce de forma repentina por factores físico mecánicos, en donde el estrés de la pared aórtica supera a su fuerza de tracción ²⁶.

Recientemente se han realizado algunos estudios que se enfocan en los diversos fenómenos biomecánicos implicados en el estrés de la pared aórtica, intentando encontrar aquellos pacientes susceptibles de ruptura aórtica en etapas más tempranas de la evolución de su enfermedad ^{6, 28}. Los modelos biomecánicos descritos para la valoración de aquellos pacientes susceptibles de ruptura se fundamentan en análisis y métodos matemáticos de elementos finitos para identificar las zonas sobre las cuales se ejerce mayor estrés en la pared aórtica (*wall shear stress*). Por el momento, los resultados no son concluyentes, aunque sí parecen prometedores en esta vía de identificación de pacientes de mayor riesgo de ruptura.

Basándonos en las guías de práctica clínica para la toma de decisiones, se toma como referencia el diámetro del AAA de 5,5cm o un crecimiento del mismo

mayor de 1 cm/año (crecimiento rápido) para realizar tratamiento quirúrgico. Por tanto la valoración del riesgo de ruptura es en función del tamaño del aneurisma. Siendo del 1% en el rango de 4-5cm y llegando hasta el 40-50% anual para AAA de 7.5-8 cm.

Factores aún pendientes de determinar en cuanto al riesgo de ruptura son el trombo mural y la hiperplasia intimal de la pared aórtica. Algunos autores defienden el rol protector del trombo mural del AAA, aunque algunos otros describen lo contrario²⁹.

El engrosamiento de la pared intimal de la pared aórtica podría funcionar también como factor protector y de ser así, el hecho de tener Diabetes Mellitus (DM) podría ser descrito sorprendentemente como factor protector para desarrollo, evolución y ruptura en esta enfermedad específica. Es así que muchos estudios hablan del rol protector de la DM en esta enfermedad³⁰.

La mortalidad descrita dada la ruptura aórtica es muy elevada; describiendo las grandes series entre un 35%- 45%^{31 - 34}, siendo estos resultados independientes del tipo de tratamiento que se ofrezca al paciente. Encontramos a su vez, peor evolución y resultados en aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica (presión arterial <90/60 mmhg) a su llegada a quirófano.

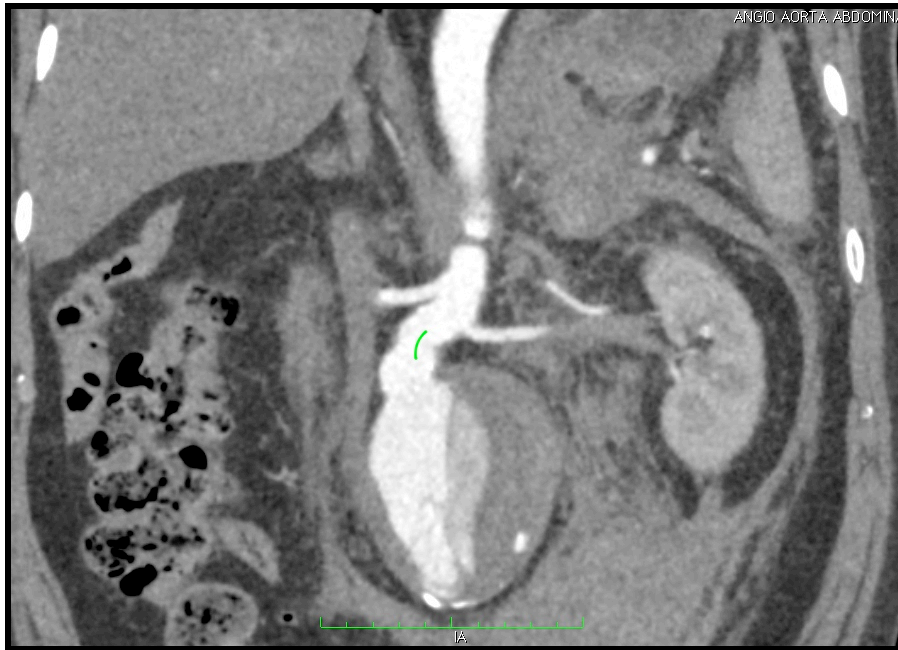


Fig.2 Angio-TC mostrando AAA roto, con hematoma en flanco izquierdo.

(Prueba realizada en el Hospital Ramón y Cajal).

1.6.- Tratamiento

1.6.1 Farmacológico

El rol del tratamiento farmacológico en los AAA está aun por dilucidar. En aquellos pacientes diagnosticados de AAA en tamaño no quirúrgico (pequeños) existe un campo abierto de estudio para evitar el crecimiento y por tanto la posible ruptura ³⁵. De esta forma, el concepto de tratamiento farmacológico evitaría el tratamiento quirúrgico.

Se han propuesto múltiples líneas de tratamiento con resultados dispares y son muchos los ensayos clínicos avocados a dicho estudio ^{36, 37}. Las principales vías

analizadas se encuentran focalizadas en relación a: el rol de los beta bloqueantes (BB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), también conocidos como bloqueantes del RAS (*renin-angiotensin system*), las estatinas, los macrólidos y la doxiciclina ³⁸.

El tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular y el cambio de los hábitos (principalmente tabáquico) son fundamentales para disminuir el riesgo de mortalidad, tanto por el riesgo de ruptura como en un supuesto tratamiento quirúrgico para disminuir la mortalidad peri-operatoria por casusas cardiovasculares ³⁹.

1.6.2 Quirúrgico

En relación a los tipos de tratamiento quirúrgico del AAA la literatura es extensa. La evolución de la tecnología nos brinda nuevas herramientas para los diversos tratamientos de las patologías, ello por tanto proporciona una evolución y desarrollo continuo. Existen sin embargo variables relevantes en relación a la morbi-mortalidad del tratamiento quirúrgico del AAA, que no están necesariamente relacionadas con el tipo de técnica utilizada. Entre ellas encontramos el diámetro del aneurisma ⁴⁰. Mientras mayor sea el diámetro, mayor morbi-mortalidad. Esto se explica en la medida en que el crecimiento del aneurisma se relaciona con mayor enfermedad aterosclerótica.

El hallazgo de trombo mural difuso en la longitud de la aorta representa también extensión de la enfermedad y conlleva por tanto mayor morbi-mortalidad ⁴¹. La edad del paciente ha sido valorada en algunos estudios, en donde se refiere que en pacientes mayores de 80 años el tratamiento quirúrgico de cualquier tipo, supone mayor morbi-mortalidad peri-operatoria y al año que en aquellos menores de dicha edad ⁴². Estas consideraciones son aplicables también para el género del paciente, siendo las mujeres más susceptibles de complicaciones y mal pronóstico tras el tratamiento ⁴³; así como estados de hipoalbuminemia pre-operatorios ⁴⁴.

Todo esto evidencia la relevancia de una amplia serie de factores asociados, y no solo el tipo de tratamiento ofrecido al paciente, en la evolución y resultados del tratamiento del AAA.

1.6.2.1 Cirugía reparadora abierta

Como se ha comentado previamente, aunque las nuevas técnicas han evolucionado en el tratamiento del AAA, la cirugía abierta juega todavía un rol importante en este sector ⁴⁵. La técnica quirúrgica por laparotomía media es la más habitual, aunque el acceso retroperitoneal tiene sus indicaciones y aporta ciertos beneficios ^{46, 47}. Esta técnica consiste en la interposición de una prótesis quirúrgica (PQ) en reemplazo de la zona aórtica dilatada, pudiendo ser el reemplazo por tubos rectos (*by-pass* aorto-aórtico) o por tubos con bifurcaciones (*by-pass* aorto bi-iliaco o aorto bi-femoral). (Fig. 3). El material del cual están compuestos estos tubos puede ser de dacron o PTFE. Aunque algunos estudios han intentado demostrar la superioridad de uno frente

a otro, en cuanto a permeabilidad del injerto y ausencia de complicaciones, parece ser que ambos funcionan de manera similar.

Si bien la morbilidad y mortalidad asociada a este procedimiento es variable según los centros, los factores determinantes son principalmente: la experiencia de los cirujanos y el riesgo inherente del paciente. Sin embargo, de forma general se suele aceptar para este tipo de procedimiento un valor que suele oscilar entre el 2-5%.

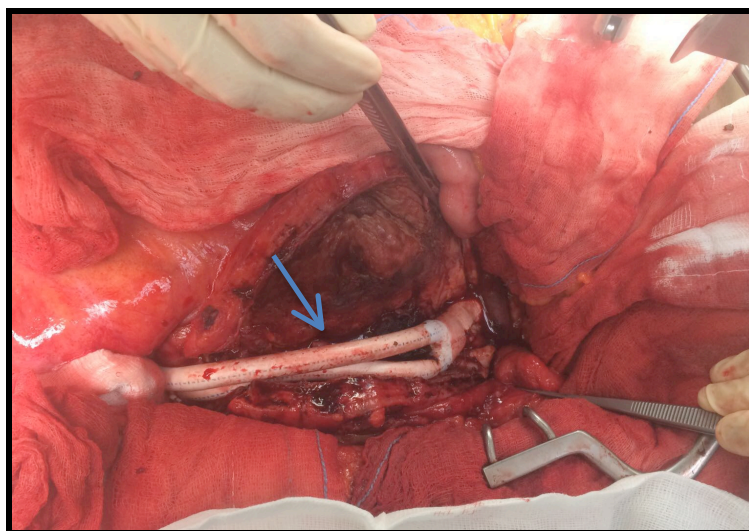


Fig. 3. Injerto protésico bifurcado dentro de saco aneurismático (flecha).

(Imagen tomada de un caso tratado en el Hospital Ramón y Cajal).

1.6.2.2 Cirugía endovascular

Las técnicas endovasculares han evolucionado durante los últimos años. Así, gracias al desarrollo tecnológico contamos en la actualidad con un arsenal de dispositivos múltiples y variados para el tratamiento del AAA⁴⁸, que reciben en el

nombre de Endoprótesis (EP). La palabra que acuña la globalidad de este tratamiento y más usada y descrita en la literatura es EVAR, de las siglas en inglés *Endovascular Aortic Repair*.

Estos dispositivos pueden tener configuraciones bi-modulares, tri-modulares o como recientemente se ha descrito, paralelas. Se dispone además del concepto de exclusión del aneurisma, ya que se re direcciona el flujo de la sangre por dentro de la endoprótesis ⁴⁹, evitando así el paso de la sangre por la zona dilatada.

Una nueva tecnología ha ido más allá, y acuña el término de "sellado", ya que un polímero se infunde en unas bolsas paralelas para rellenar el saco aneurismático ⁵⁰. Esto pretende evitar las fugas retrógradas, siendo estas complicaciones relativamente frecuentes.

El procedimiento endovascular además aporta un tratamiento menos invasivo, aunque su durabilidad a largo plazo está puesta en discusión ⁵¹; ya que entre un 25-40% precisarán reintervenciones secundarias durante el seguimiento. El tratamiento endovascular mediante colocación de endoprótesis, aunque aporta menor riesgo quirúrgico, no está ausente de los mismos, y depende a su vez de múltiples factores, destacando principalmente las condiciones basales de los pacientes y la morfología del aneurisma.

Así se destacan a grupos con peor pronóstico tras tratamiento con EVAR ⁵², como son el sexo femenino, pacientes con insuficiencia renal avanzada, o aquellos pacientes que poseen una anatomía desfavorable para este tratamiento. En este sentido,

es de importante conocimiento las características del cuello infrarenal. Descrito como la zona de aorta debajo de la arteria renal más inferior, en donde va a anclarse la endoprótesis. Características como la angulación, el ancho, la longitud, presencia de trombo abundante o calcio circunferencial, pueden hacer una anatomía desfavorable para el tratamiento mediante EVAR y deben ser considerados de forma exhaustiva para definir el tipo de tratamiento. (Fig. 4).

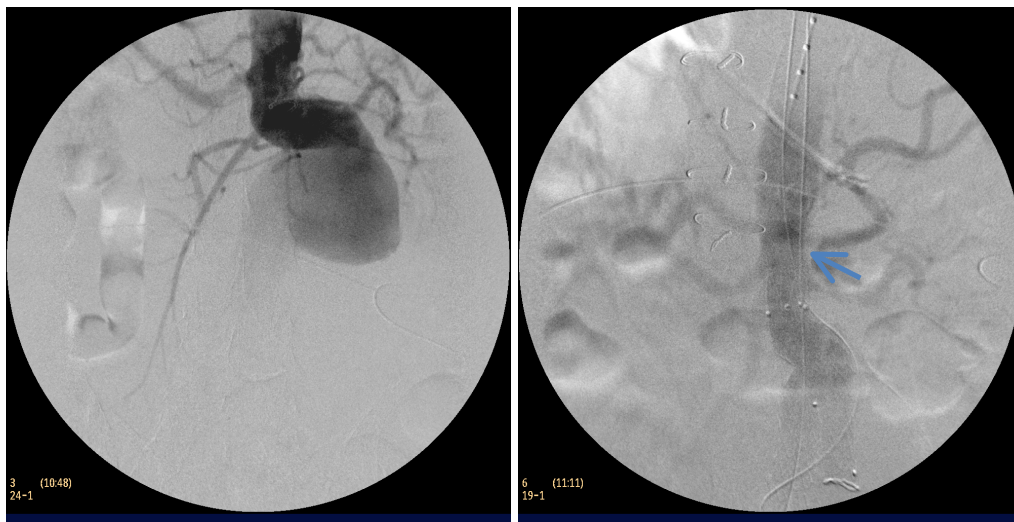


Fig. 4. Arteriografía intraoperatoria de paciente con AAA y extrema angulación, tratado con Endoprótesis (flecha).

Imagen obtenida de un caso tratado en el Hospital Ramón y Cajal.

1.7 Complicaciones

Las complicaciones del tratamiento quirúrgico pueden ser locales o sistémicas. Dependiendo del tipo de tratamiento usado son esperables unas u otras en mayor medida, y la solución de las mismas suele resultar más compleja que el

tratamiento inicial. Por ello, mucha parte del éxito del tratamiento depende de la planificación realizada en el mismo.

1.7.1 Cirugía abierta

Las complicaciones de la reparación abierta varían desde aquellas con componente local: infecciones de herida operatoria, seromas de herida quirúrgica o hernias; hasta aquellas que suponen un riesgo vital para el paciente, como son las infecciones protésicas, las degeneraciones anastomóticas ^{53, 54} y las fistulas aorto-entéricas ^{55,56}. Estas dos últimas en un rango de frecuencia del 0,5 -1%. Y aunque infrecuentes, conllevan elevada mortalidad.

Se han propuesto tratamientos menos invasivos (usando técnicas endovasculares) como puente en pacientes inestables o incluso como tratamiento definitivo, asociando antibioterapia prolongada en los casos de infecciones protésicas. La cirugía de re-intervención por vía abierta suele conllevar un riesgo quirúrgico de morbi-mortalidad extremadamente elevado. Para los casos de degeneraciones proximales (aneurismas anastomóticos) se describen desde técnicas híbridas hasta técnicas endovasculares complejas con resultados bastante aceptables ⁵⁷.

El deterioro de la función renal se encuentra en estudio ⁵⁸, observando mayor deterioro en aquellos pacientes que precisan "clampaje" de alguna arteria renal, produciéndose este por fenómenos ateroembólicos o hipoperfusión prolongada .

1.7.2 Cirugía endovascular

Se describen también complicaciones locales, desde seromas de heridas quirúrgicas, infecciones, hematomas o pseudoaneurismas de la zona de disección/punción; siendo la vía de abordaje habitual en esta técnica ambas arterias femorales.

Las complicaciones más frecuentes se conocen como "endofugas", siendo estas de varios tipos y representando diferentes magnitudes de severidad. Son catalogadas con un número para su adecuada identificación. La severidad esta determinada por el crecimiento del saco aneurismático y por tanto, riesgo de ruptura por presurización del mismo a pesar del tratamiento de exclusión endovascular.

Las endofugas tipo I ⁵⁹ pueden ser proximales (tipo Ia) y ser debidas a un deficiente sellado, mala fijación o migración de la endoprótesis, esta situación puede ocurrir también en la zona de anclaje distal, en el eje iliaco, denominándose tipo Ib. El tratamiento de estas fugas puede resultar muchas veces complejo, llegando en ocasiones al explante quirúrgico y reconversión a cirugía abierta. (Fig. 5). Las endofugas tipo II son las más habituales ⁶⁰ con una frecuencia entre el 20-40%. La inmensa mayoría no requieren de tratamientos secundarios debido a la ausencia de crecimiento del saco aneurismático, aunque un pequeño porcentaje precisa tratamiento mediante embolización, ligadura de ramos colaterales o conversión a cirugía abierta. Las endofugas tipo III ⁶¹ pueden ser por desconexión de los módulos (tipo IIIA) o por aparición de "agujeros" o "microroturas" de la endoprótesis (tipo IIIB) ⁶² precisando en

ambas situaciones tratamiento por riesgo de ruptura. Las endofugas tipo IV son debidas a porosidad de la endoprótesis y deben ser tratadas en caso de crecimiento del saco ⁶³.

Este tratamiento se puede realizar con el implante de una nueva endoprótesis dentro de la previa o con explante endoprotésico y reparación con *by-pass*. Las endofugas tipo V son aquellas en las cuales el saco aneurismático se evidencia crecimiento, sin encontrar endofuga de forma objetiva. Deben ser tratadas como las tipo IV siguiendo los mismos parámetros.

Así como en los injertos protésicos, las endoprótesis son susceptibles de infecciones, en cuyo caso el tratamiento definitivo es el explante quirúrgico ⁶⁴ con injerto protésico recubierto en material preventivo para infección o autoinjerto venoso (reconstrucción de vena femoral como describen algunas series). La mortalidad es muy elevada, y por ello algunas series proponen tratamiento antibiótico de larga duración si existe estabilidad hemodinámica.

El deterioro de la función renal en estos pacientes ha sido ampliamente estudiado ⁶⁵ y parece ser debido a causas multifactoriales, desde la nefropatía inducida por contraste, fenómenos ateroembólicos, hasta aquellas que podrían ser asociadas al tipo de prótesis utilizadas, como aquellas endoprótesis que poseen dispositivos con fijación suprarenal; aunque esto aún no ha sido completamente aclarado.

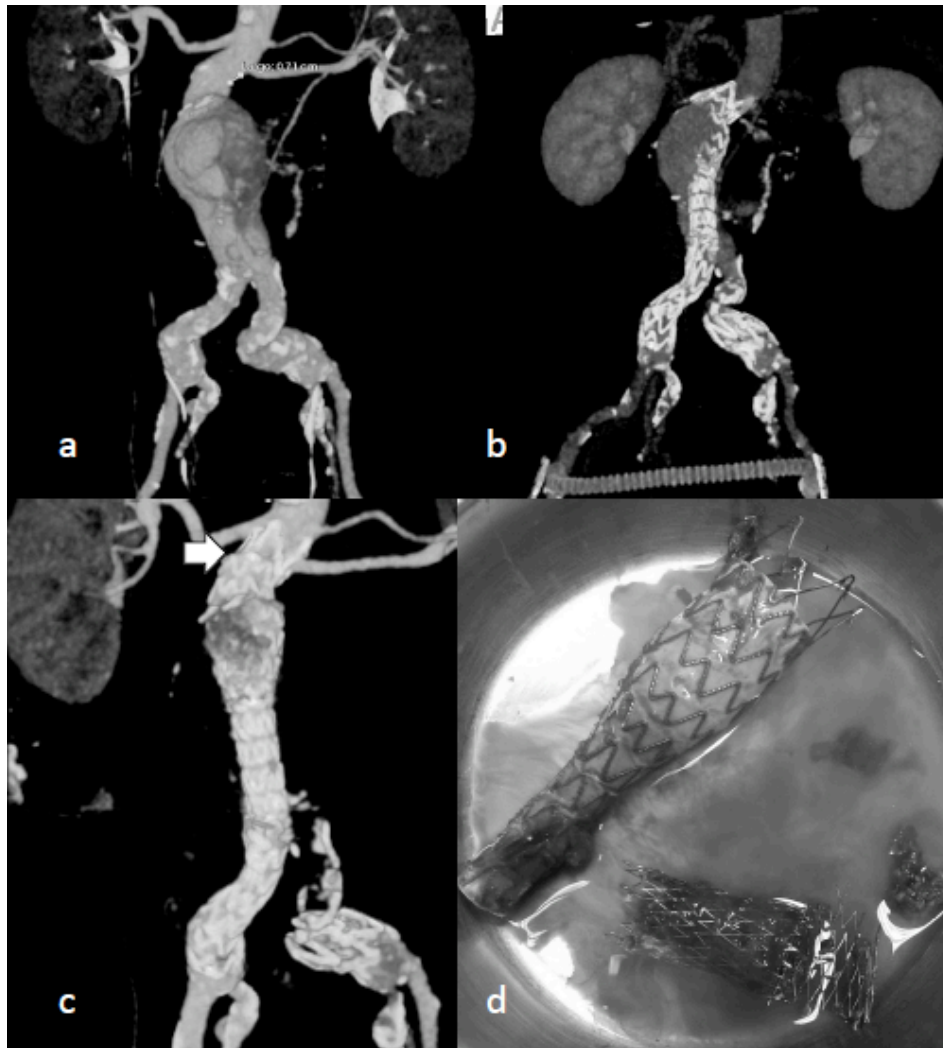


Fig. 5. a) Reconstrucción de un angio TC de la anatomía de un AAA, b) Hallazgo de fuga proximal o Ia tras EVAR, c) Presencia de misma fuga proximal, d) Material explantado tras reconversión a cirugía abierta. (Imágenes obtenidas del Hospital Ramón y Cajal).

1.8 Seguimiento post-quirúrgico a corto, mediano y largo plazo.

Los protocolos de seguimiento se basan en las guías de tratamiento de las prótesis aórticas y las endoprótesis ⁶⁶. Se recomienda un TC al mes del tratamiento, principalmente para descartar fugas proximales o distales y correcta aposición de la

endoprótesis. Al año se debe realizar un nuevo angio-TC y ante la ausencia de complicaciones o endofugas, otro angio-TC anual. La figura 6. detalla el protocolo usado en nuestro centro para el seguimiento de los pacientes tratados mediante endoprótesis por AAA.

Para los injertos tipo prótesis en cirugía reparadora abierta, se recomienda control con TC a los 5, 10 y 15 años para valorar principalmente la presencia de degeneración de las zonas anastomóticas y aparición de nueva enfermedad aneurismática en algún otro sector aórtico.

Recientes estudios comentan en relación a la utilidad de la ecografía para el seguimiento de estos pacientes, incluso ecografías que asocian contraste ⁶⁷ o burbujas para la identificación de fugas tipo I, tipo III o en casos de fugas dudosas (tipo II con crecimiento del saco aneurismático). Estas iniciativas de seguimiento exclusivamente con ultrasonografía intentan evitar la nefropatía inducida por contraste y la radiación de cada exploración tomográfica. Estos efectos colaterales de la exploración mediante TC son de amplio estudio en la actualidad, debido a la creciente aparición de neoplasias malignas y fallo renal evolutivo en pacientes en seguimiento por AAA tratado mediante EVAR.

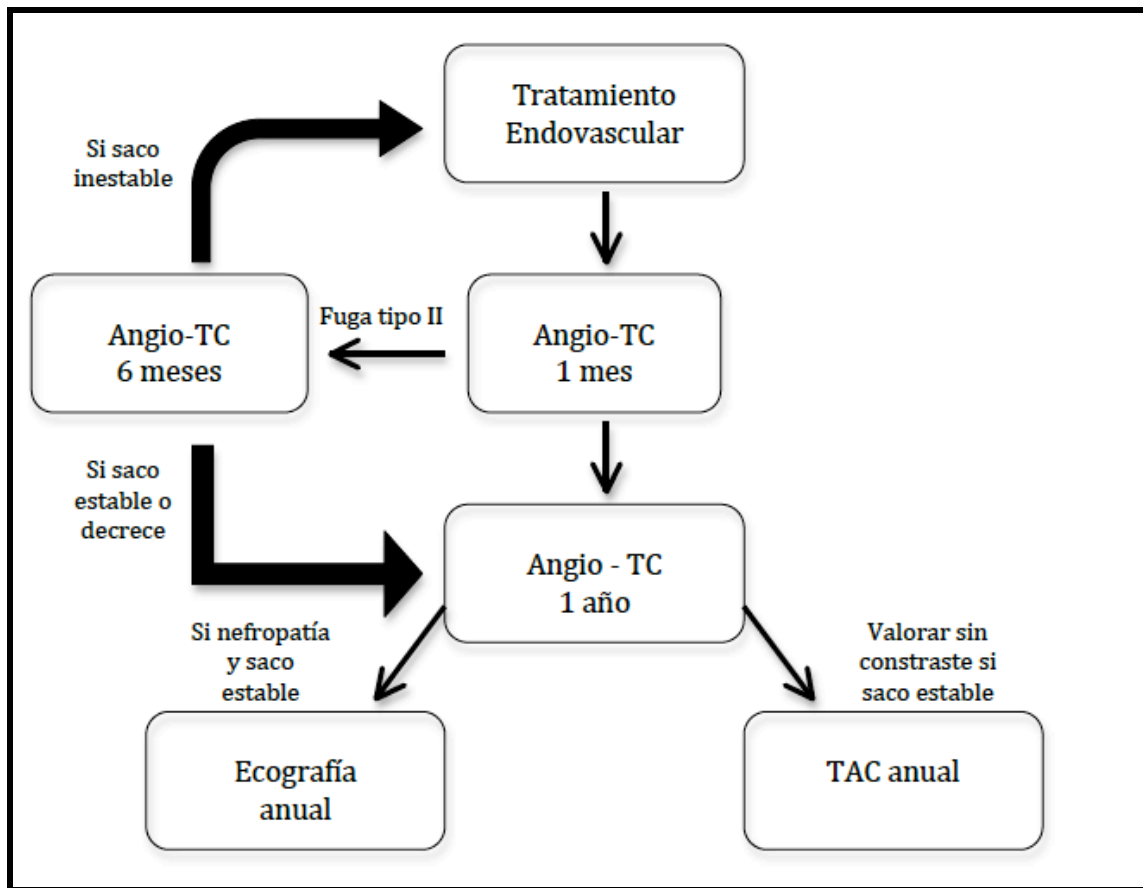


Fig. 6. Protocolo de seguimiento tras tratamiento de AAA con EVAR.

1.9 Estudios comparativos del tratamiento quirúrgico del aneurisma de aorta abdominal.

Una revisión Cochrane en el año 2014 ⁶⁸ hizo referencia a la comparación entre la cirugía abierta y el tratamiento con EVAR para AAA. Este estudio encontró beneficios a corto plazo en términos de morbi-mortalidad a favor del EVAR, aunque estos no se mantenían en el largo plazo. Esta conclusión es la misma a la que llega Patel et al ⁶⁹ en función de los resultados a largo plazo de un estudio denominado

EVAR1 que analiza un total de 1.252 pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico por AAA. Esta conclusión ha sido confirmada por algunos estudios incluso para situaciones urgentes como la ruptura aórtica, en donde el tratamiento con EVAR tampoco demuestra menor mortalidad a largo plazo en comparación con la cirugía abierta ⁷⁰, precisando además mayor reintervenciones a mediano plazo.

1.10 Rigidez arterial

1.10.1 Introducción al concepto de rigidez arterial

La rigidez arterial (RA) describe el defecto de una arteria en función de su distensibilidad y compliancia. La compliancia es una medida del cambio de volumen en respuesta al cambio de la presión arterial. En el caso de una arteria rígida esta capacidad compliante de la arteria se ve disminuida. La distensibilidad de una vaso valora la compliancia relativa a un volumen inicial y por tanto es un parámetro más fiable de rigidez de la pared. La disfunción de ambos parámetros incrementa, por tanto, la velocidad del recorrido del flujo por dentro de la arteria.

Algunos estudios han demostrado una elevación de los parámetros indicadores de RA en relación con el incremento de la edad, siguiendo una curva lineal. Otros estudios, demuestran que este incremento se produce de forma exponencial en etapas entre los 50 – 60 años, sin seguir necesariamente un crecimiento lineal ⁷¹.

La elevación de la RA conlleva a un incremento de la post-carga ventricular, erosión de la pared arterial, reducción de la perfusión tisular y daño micro-circulatorio. Es debido a estos fenómenos que los parámetros medibles de la RA se relacionan íntimamente con un incremento de morbilidad cardiovascular ⁷². Entre los parámetros no invasivos que se utilizan para la medición y determinación de la RA encontramos ⁷³:

1.10.2 Análisis de onda de pulso

Índice de Aumento

La onda de presión del pulso se encuentra formada por una combinación de la onda incidental, que a su vez está creada por el ventrículo izquierdo durante la sístole y la onda reflejada a nivel de las ramas de bifurcación arteriales, que vuelve desde las arterias periféricas.

El aplanamiento por tonometría obtiene esta onda de presión de pulso usando métodos de manometría, de tal forma que el vaso se comprime entre el sensor y las demás estructuras transmitiéndose la presión de pulso dentro de la arteria hacia este sensor. Este fenómeno puede cuantificarse a partir de la morfología de la onda de presión mediante el llamado índice de aumento (Aix, *augmentation index*), que es la medida del efecto de la onda de reflexión sobre el segundo pico sistólico, siendo un determinante de la carga adicional a la que el VI está sujeto como resultado de la

reflexión de la onda arterial ⁷⁴. (Fig. 7). La interacción de la presión aórtica central medida por AIx y la frecuencia cardíaca debe ser corregida ⁷⁵, razón por la cual se considera un valor estandarizado y corregido de forma automática en 75 latidos por minuto (AIx@75%).

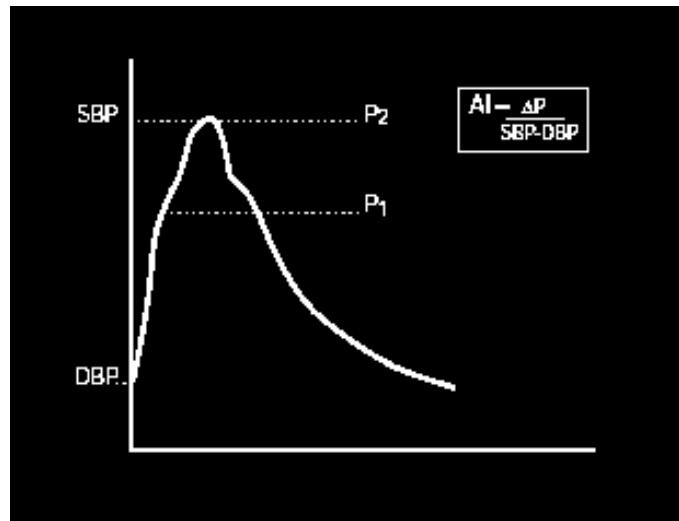


Fig. 7. Índice de Aumento (AIx)

(Obtenido de: Guía Clínica Sphygmocor - AtCor Medical).

1.10.3 Velocidad de onda de pulso

La velocidad de onda de pulso (VOP) mide la rapidez con la que la onda de presión que se genera en el ventrículo izquierdo es transmitida desde la aorta al sector arterial periférico aorto-iliaco ⁷⁶.

El cálculo se realiza en función del tiempo requerido por la onda de presión para pasar entre 2 puntos que se encuentran situados a una distancia medida

previamente sobre la superficie corporal. La medida, por tanto, se describe como una relación distancia/tiempo (m/s).

La obtención de las ondas de pulso se realiza normalmente a través de un tonómetro que por un sistema de aplanamiento recoge los registros de las ondas del pulso arterial en relación a un punto fijo del ciclo cardiaco como la onda R del complejo QRS de un registro electrocardiográfico tomado durante todo el procedimiento.

Se ha establecido un umbral de 12 m/s para la VOP carótida-femoral, como una estimación conservadora de alteraciones significativas de la función aórtica, valor que se extrapola de estudios con grandes números de pacientes hipertensos en la edad media de su vida.

El incremento de la VOP significa que esta llega precozmente al sitio de su reflexión y retorna precozmente a la aorta, sumándose a la presión final de la sístole y no al final de diástole, como ocurre en condiciones normales. Este contexto es un fuerte estímulo para el incremento del engrosamiento de la íntima media, que a su vez aumenta la presión del pulso y por tanto, cierra un círculo vicioso entre estas dos situaciones. La VOP es un método no invasivo para la determinación de la rigidez arterial que es fácilmente reproducible, y que en diversos estudios ha demostrado su valor predictivo del riesgo cardiovascular ⁷⁷.

1.10.4 Otros parámetros no invasivos de rigidez arterial

1.10.4.1 Presión sistólica y diastólica central

Representación de la presión a nivel aórtico. Esto quiere decir que las distintas interacciones con el sistema arterial periférico son excluidas para aportar un valor hemodinámico en condiciones reales.

1.10.4.2 Aumento de presión central

La eyección de sangre desde el ventrículo izquierdo genera una presión de pulso aórtico. En muchos casos, el tiempo del pico de presión no coincide con el tiempo del pico de flujo, originando una especie de "hombro" en la onda de flujo central. Este es el aumento de la presión central, que se correlaciona claramente con un incremento de la rigidez arterial. (Fig. 8)

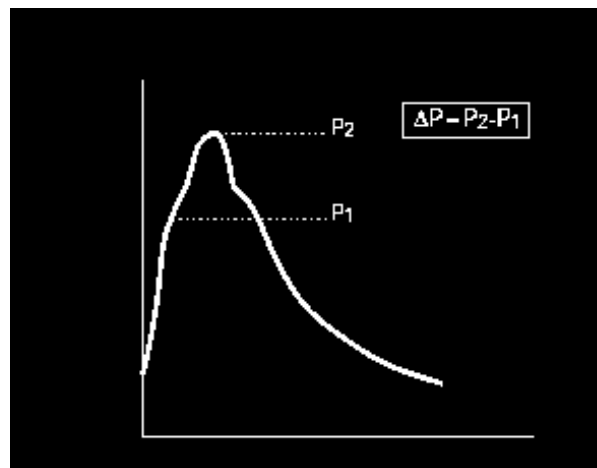


Fig. 8 Esquema de onda de aumento de presión.

(Obtenido de: Guía Clínica Sphygmocor - AtCor Medical).

1.10.5 El papel de la rigidez arterial en la etiopatogenia del aneurisma de aorta abdominal

El incremento de la rigidez arterial es considerado en la actualidad como un factor de riesgo independiente de los demás factores de riesgo cardiovascular ⁷⁸. La relación entre la rigidez arterial y el AAA se ha descrito en algunos trabajos, si bien son necesarios estudios más profundos que permitan esclarecer aspectos todavía no aclarados en dicha relación.

Un estudio hecho por Dijk et al ⁷⁹ en donde 1.561 individuos diagnosticados de enfermedad arterial periférica oclusiva, enfermedad cerebro-vascular (ECV), enfermedad coronaria y aneurismas de aorta abdominal (AAA) demostró que aquellos pacientes con ECV y AAA tenían valores más altos de rigidez arterial. En este estudio, la rigidez arterial se midió con cambios en la distensibilidad entre la sístole y diástole en la arteria carótida común (ACC).

La relación entre la rigidez arterial hallada en la ACC y la aorta ha sido previamente descrita ⁸⁰. Por tanto, los resultados del estudio apoyan la hipótesis de que el incremento de la rigidez arterial hallado en la ACC es un equivalente de la rigidez arterial encontrada en la aorta abdominal. Se explica esta situación por una cantidad menor de elastina o por un mayor efecto deletéreo de los factores de riesgo cardiovascular sobre este grupo de pacientes.

1.11.- Marcadores de inflamación vascular y su lugar en la patología vascular en general y con el aneurisma de aorta abdominal en particular.

1.11.1.- Introducción

Un biomarcador puede ser definido como una célula, gen, proteína o producto metabólico medible en un organismo en un momento dado. Pueden encontrarse uno o más de los mismos para una determinada enfermedad. Estos biomarcadores pueden ser indicadores de evolución de la enfermedad o predictores de la misma.

La identificación de los biomarcadores pueden a su vez señalar las vías patogénicas de ciertas patologías y debido a esto, abrir opciones de tratamientos farmacológicos en las distintas etapas bioquímicas de su evolución.

1.11.2.- Aspectos específicos de los marcadores estudiados en la presente tesis

1.11.2.1- Homocisteína

El rol de la homocisteína en el AAA está aún por definir ⁸¹. Los diversos estudios con este biomarcador han demostrado resultados dispares. Lindhot et al ⁸² no

pudo encontrar resultados que asociaran a la homocisteína con el crecimiento del AAA en una cohorte de 70 pacientes.

En esta vía, Halazun et al ⁸³ encontró cierta correlación al evidenciar una progresión más rápida de crecimiento de AAA en pacientes con homocisteína elevada en una cohorte de 108 pacientes. Van Dijk et al ⁸⁴ relaciona incluso valores elevados de homocisteína con incremento de rigidez arterial. Se sugiere por tanto, una elevación de la homocisteína con la presencia de AAA.

Sin embargo, no se conoce si existe una correlación verdadera en cuanto al pronóstico y si este marcador cobra alguna importancia en función del tipo de tratamiento.

1.11.2.2- Proteína C reactiva ultrasensible

La proteína C reactiva (PCR) ultrasensible es un reactante de fase aguda no específico que se produce principalmente en el hígado. Dicha producción parece estar relacionada con marcadores inflamatorios relacionados al AAA.

El estudio JUPITER ⁸⁵ analizó ciertos biomarcadores como factores de riesgo cardiovascular, entre ellos la PCR; estableciendo valores en los cuales podría haber mayor riesgo cardiovascular sub-clínico; aunque otros autores dudan de la aplicabilidad y generalización de dichos parámetros en las distintas poblaciones. ⁸⁶

Un estudio prospectivo en 545 pacientes con AAA de pequeño tamaño, estudió la relación de la PCR en esta patología. Este grupo recibió un seguimiento de 48 meses ⁸⁷. Los valores basales de PCR fueron más elevados para el grupo de AAA de mayor tamaño, aunque el crecimiento del aneurisma no se asoció con un incremento significativo de la PCR.

Otro estudio realizado en 225 pacientes con AAA (111 asintomáticos, 52 sintomáticos y 62 con AAA roto) ⁸⁸ demostró que aquellos pacientes con AAA roto y sintomáticos tenían la PCR elevada de forma significativa en relación con los pacientes asintomáticos.

Estos hallazgos parecen encontrar relación causal entre AAA y un incremento de PCR, aunque el rol de este marcador inflamatorio en la evolución post-tratamiento queda pendiente de clarificar.

1.11.2.3.- Fibrinógeno

La relación entre la coagulación sanguínea, el sistema fibrinolítico y el AAA no se encuentra del todo clara. Son pocos los estudios que intentan buscar una asociación entre los mismos.

En un estudio de un grupo de 110 pacientes se encontró una correlación positiva y significativa entre el tamaño del aneurisma y la concentración de fibrinógeno⁸⁹. En otro estudio, Yamazumi et al⁹⁰ reportaron que el tamaño y la tortuosidad del AAA se asociaban con valores elevados de dímero D y fibrinógeno.

1.12.- Escalas de riesgo de mortalidad para pacientes que precisan tratamiento por aneurisma de aorta abdominal

Se han desarrollado numerosas escalas para valorar el riesgo de mortalidad de aquellos pacientes con AAA sometidos a intervención quirúrgica. La escala de Glasgow esta validada tanto para intervención endovascular como reparación abierta⁹¹, y estudios demuestran su validez para dicho fin⁹². Grant et al⁹³ describieron la validez de otros tres sistemas de estratificación de riesgo de mortalidad, siendo las tres herramientas válidas. Entre ellas están: BAR (*British Aneurysm Repair score*), Medicare y el modelo VGNW (*Vascular Governance North West*).

Recientemente, Ambler et al⁹⁴ describieron un sistema validado para valorar el riesgo de mortalidad peri-operatoria tras tratamiento por AAA, denominado "AAA score". Esta herramienta considera en sus cálculos, el tipo de tratamiento ofrecido al paciente, ya sea terapia endovascular (EVAR) o la cirugía reparadora abierta. Dicha escala cuenta además con una aplicación para dispositivos móviles que facilita su uso, aportando mayor capacidad para generalizar la utilización del mismo.

Son escasos los estudios que comparan el comportamiento hemodinámico y la rigidez arterial según el tipo de cirugía por AAA, y por tanto el tipo de prótesis. El valor del AIx ha sido poco estudiado en esta patología, y por tanto, merece ser valorado con más profundidad.

2.- Hipótesis de trabajo.

En pacientes con AAA, el implante de una endoprótesis aórtica se asocia a una peor evolución, respecto al estado basal, de la rigidez arterial y la hemodinámica central, medidos de forma no invasiva, en comparación con una prótesis tras cirugía abierta.

3.- Objetivos

3.1.- Principal:

- Demostrar que en una población de pacientes con AAA, la rigidez arterial evaluada por el índice de aumento de la presión arterial central (AIx) se

incrementa en mayor medida tras una cirugía reparadora con endoprótesis que tras una cirugía abierta.

3.2.- Secundarios:

- Comparar la evolución de la rigidez arterial medida mediante la velocidad de onda de pulso (VOP) tras cirugía reparadora de AAA entre los grupos con endoprótesis (EP) y cirugía abierta con prótesis quirúrgica (PQ).

- Evaluar los cambios en los parámetros hemodinámicos centrales (Presión arterial aórtica sistólica y diastólica) tras cirugía entre los grupos con endoprótesis y cirugía abierta.

- Estudiar los cambios en los parámetros bioquímicos asociados a disfunción endotelial (homocisteína), estado pro-agregante (fibrinógeno) e inflamación (PCRus) en relación al tipo de cirugía reparadora.

- Comparar el comportamiento de las variables hemodinámicas, de rigidez arterial y bioquímicas para toda la población estudiada entre los estados pre- y post-quirúrgicos.

- Analizar los factores pronósticos de la evolución de los parámetros de rigidez arterial (IA y VOP) en toda la población estudiada con AAA sometida a cirugía reparadora.

- Estudiar si existe una correlación significativa entre la VOP medida en la arteria carótida y femoral vs. carótida-radial en toda la población estudiada, pre- y post cirugía reparadora.

4.- Material y Métodos

4.1.- Tipo de Estudio

Estudio observacional, prospectivo y abierto.

El estudio cuenta además con la certificación de NCT 02642952 correspondiente a la base de datos de estudios clínicos en ClinicalTrials.gov.

4.2.- Población de estudio:

Se incluyó en el presente estudio una muestra de población con criterio quirúrgico por diagnóstico de AAA. Dicha población fue seleccionada entre los pacientes diagnosticados durante el seguimiento en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital Ramón y Cajal. Estos pacientes se seleccionaron de

forma consecutiva y se les propuso su participación en el estudio, hasta lograr completar el tamaño muestral determinado para cada uno de los grupos. Por su parte fueron excluidos aquellos pacientes con etiología de AAA conocida siendo de carácter inflamatorio sistémico (colagenopatías) o de causas genéticas conocidas (Síndrome de Marfan), los pacientes que no desearon que se les realice exploraciones hemodinámicas no invasivas y por tanto no firmaron dicho consentimiento informado y aquellos pacientes que no cumplieron con los estudios hemodinámicos post-quirúrgicos por fallecimiento u otras causas.

4.3.- Tamaño muestral:

A pesar de la limitada información disponible en la literatura sobre estudios realizados en población similar a la estudiada, se llevó a cabo una estimación del tamaño muestral necesario para el contraste de la hipótesis principal. Para ello se supuso que el cambio en la variable principal (IA) tras cirugía en el grupo con endoprótesis será de +3 unidades y en el grupo con cirugía abierta de -5 unidades. La desviación típica conjunta esperable para esta variable sería de 10 unidades.

Así para el contraste de hipótesis del objetivo principal del estudio con una potencia estadística del 80% y un nivel de significación $\alpha=0,05$, suponiendo ambos grupos del mismo tamaño, sería necesaria una población de 26 individuos en cada uno de los grupos.

Teniendo en cuenta una tasa de posibles pérdidas de seguimiento durante el estudio de un 10%, se establece un tamaño muestral final para el estudio de $n=58$, suficiente para contrastar la hipótesis principal.

4.4.- Protocolo de estudio:

Las exploraciones preoperatorias se realizaron 1 ó 2 días previos al procedimiento en la sala de exploraciones del laboratorio vascular. Se obtienen los valores hemodinámicos y de rigidez arterial previamente descritos: Índice de aumento, velocidad de onda de pulso (carótida-femoral y carótida-radial), presión sistólica central y presión diastólica central. Dichas mediciones no invasivas se realizan con el dispositivo SphygmocoR (Atcor Medical, Sydney, Australia), el cual se encuentra disponible en la Unidad de Patología Endotelial.

Las exploraciones postoperatorias se realizan en la consulta de revisión, siendo esta habitualmente 6 semanas después del procedimiento para ambos grupos, necesariamente más allá de los 30 días post operatorios y menos de 6 meses después del tratamiento, siendo este periodo de tiempo: periodo post-operatorio temprano.

Las características basales en cuanto a factores de riesgo y tratamiento farmacológico, además de los marcadores bioquímicos mencionados para este estudio; se recogen en un base de datos de Excel diseñada para este estudio.

La técnica de realización de las exploraciones hemodinámicas y rigidez arterial se encuentra ampliamente descrita. Estas exploraciones se realizan por personal cualificado y con amplia experiencia en su realización.

4.4.1.- Sphygmocor. Especificaciones técnicas

Sphygmocor (Atcor Medical, Sydney, Australia), es un sistema integrado de análisis de onda de pulso. Parte de la base teórica de conseguir información hemodinámica central derivada de la morfología de la onda obtenida mediante tonometría por aplanamiento en una arteria periférica (Fig. 9). Esto se produce debido a las propiedades elásticas y geométricas de las arterias, modificando la forma de la onda de presión del pulso desde su eyección durante la sístole hasta su regreso en la diástole.

El dispositivo cuenta con una consola que recoge la información obtenida mediante una sonda de aplanamiento (sensor de presión), registrando y guardando los datos en un software específico creado para este dispositivo.

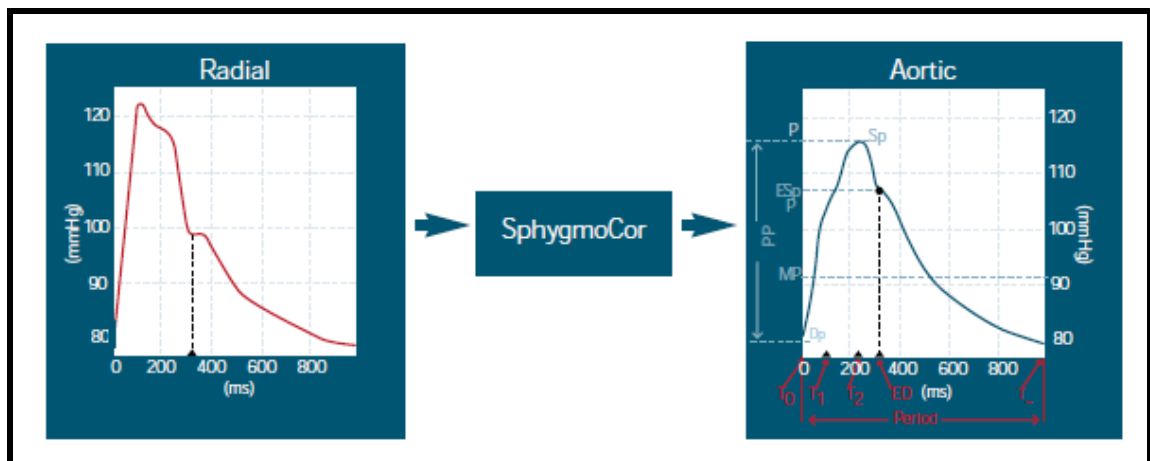


Fig. 9 Esquema que representa como el dispositivo convierte una onda arterial periférica en una onda aórtica central.

4.5.- Cronograma del estudio

Tiempo de Ejecución: 18 meses

| | |
|---|------------|
| F1: Planificación y realización de plan de investigación. | (2 meses) |
| F2: Estudio de pacientes/recolección de datos. | (12 meses) |
| F3: Descripción y desarrollo de proyecto. | (1 mes) |
| F4: Análisis estadístico. | (1 mes) |
| F5: Correcciones finales y presentación final. | (2 meses) |

4.6.- Consideraciones quirúrgicas:

El criterio de diagnóstico para tratamiento de AAA se realiza por el tamaño del mismo medido en angiotomografía, según las guías de practica clínica

para esta patología. La decisión en cuanto al tipo de tratamiento, ya sea reparación quirúrgica abierta ó reparación endovascular (EVAR) se realiza de acuerdo a la práctica clínica habitual del Servicio, basados en las guías de práctica clínica para esta patología. Usaremos a su vez una escala de puntuación de mortalidad intrahospitalaria para valorar el riesgo pre-quirúrgico.

4.7.- Análisis de Datos:

Los datos se recogen en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) diseñado a tal efecto y en papel. Posteriormente se pasan a una Base de Datos informatizada propia donde los sujetos figuran por un Código de Paciente asignado para la anonimización y protección de datos personales.

Se realiza análisis descriptivo de la población y variables recogidas mediante el paquete de análisis estadístico SPSS v15 (SPSS Inc.) Las variables numéricas continuas se describirán con estimadores centrales (media, mediana) y de dispersión (desviación típica, rango intercuartílico). La normalidad de las variables cuantitativas será evaluada mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y distribución gráfica mediante histograma.

Contraste de hipótesis: La comparación de las diferencias respecto a basal entre los grupos se realizará mediante la prueba de t-Student para muestras independientes o el test de U de Mann-Whitney, según se verifique o no la hipótesis de normalidad. La comparación entre los estados pre y post quirúrgicos para toda la

población estudiada se realizará mediante la prueba paramétrica de t-Student para muestras pareadas o el test de Wilcoxon, según normalidad, aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. La correlación entre la VOP medida por diferentes técnicas será evaluada mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Con el fin de estudiar los factores pronósticos de la evolución del IA y de la VOP tras cirugía reparadora de AAA se crearán sendos modelos multivariantes (regresión lineal múltiple, método “*backwards*”) en toda la población estudiada. Se incluirán como variables independientes aquellas que hayan mostrado cambios significativos tras la cirugía, además de la edad y otras variables relacionadas con su estado basal, siempre que no se incurra en colinealidad. Se considerará un valor de $p < 0,05$ para la significación estadística.

4.8.- Aspectos Éticos

El presente estudio ha sido presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para la intervención quirúrgica, así como el consentimiento que se utiliza en la Unidad de Patología Endotelial para las exploraciones e investigaciones del sector vascular como práctica clínica habitual.

5.- Resultados

5.1.- Descripción de grupos y características basales

Cincuenta y un pacientes fueron inicialmente seleccionados para su participación en el estudio, de los cuales 7 no completaron el mismo, quedando por tanto una población final estudiada de 44 sujetos.

La Fig. 10 describe el grupo inicial de pacientes incluidos en el estudio. Se detalla el número de pacientes incluidos en el grupo tratado mediante EVAR (EP) y en el grupo de cirugía abierta tratada con prótesis quirúrgica (PQ); siendo 25 pacientes para el primero y 19 pacientes para el segundo.

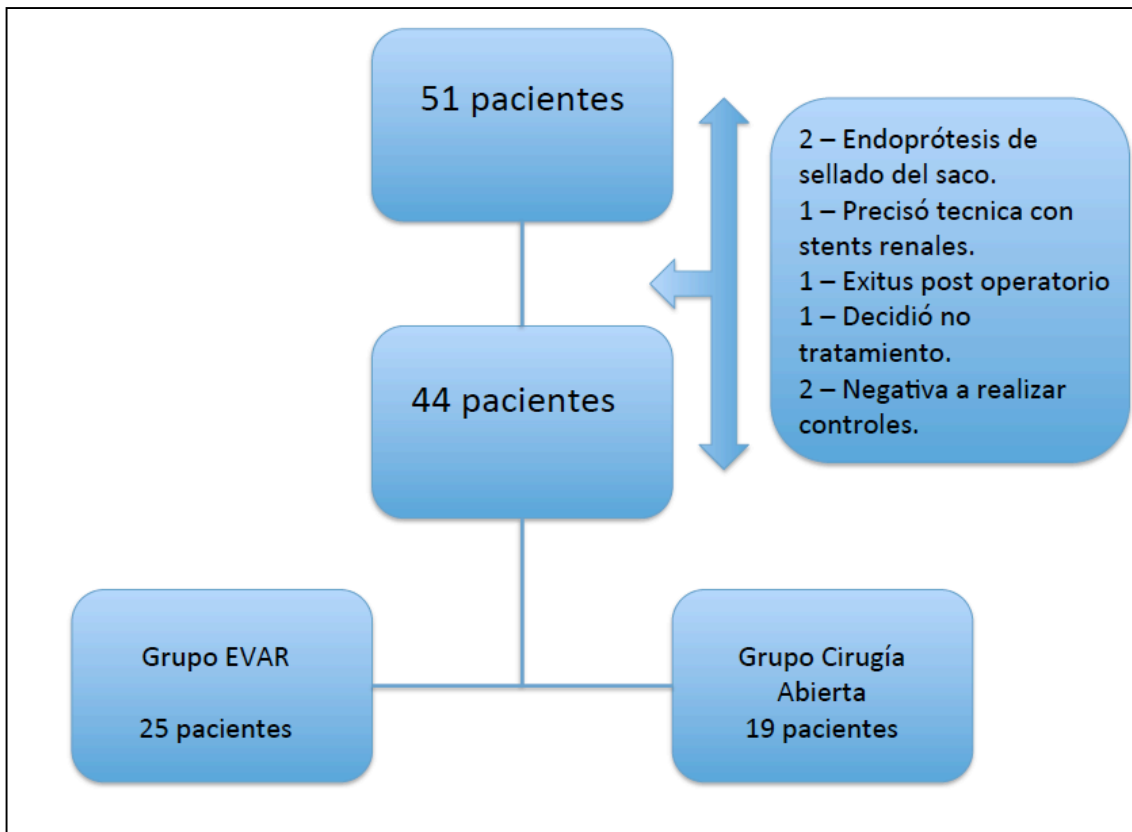


Fig. 10 Descripción de pacientes incluidos en el estudio, pérdidas y número de pacientes según tipo de tratamiento.

La Tabla I describe las características generales tanto del grupo inicial antes de las pérdidas de pacientes, como al final; mostrando que dichas pérdidas no produjeron cambios significativos en las variables descritas.

Tabla I

Características basales de grupo total inicial y grupo total final de estudio.

| | Grupo inicial n=51 | Grupo final n=44 |
|-------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Edad (años) | Media \pm DE 74,6 \pm 7,3 | Media \pm DE 74,6 \pm 7,7 |

| | | |
|--------------------|-------------|-------------|
| Diámetro, AAA (mm) | 60,1 ± 12,4 | 59,3 ± 10,7 |
| AAA score (%) | 2,28 ± 1,34 | 2,15 ± 1,33 |
| | n (%) | n (%) |
| Hombres | 47 (92,0 %) | 41 (93,2%) |
| EPOC | 16 (31,4 %) | 12 (27,3%) |
| Tabaco | 14 (27,5%) | 13 (29,5%) |
| Ictus | 4 (7,8%) | 4 (9,1%) |
| Cardiopatía | 22 (43,1%) | 17 (38,6%) |
| HTA | 41 (80,4%) | 35 (79,5%) |
| DM | 9 (17,6%) | 8 (18,2%) |
| DL | 39 (76,5%) | 33 (75%) |
| IRC | 13 (25,5%) | 10 (22,7%) |
| ASA | | |
| II | 8 (15,7%) | 7 (15,9%) |
| III | 38 (74,5%) | 34 (77,3%) |
| IV | 5 (9,8%) | 3 (6,8%) |
| Tratamiento | | |
| EP | 29 (56,9%) | 25 (56,8%) |
| PQ | 22 (43,1%) | 19 (43,2%) |

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; DL, dislipemia; IRC, insuficiencia renal crónica; ASA, riesgo quirúrgico sociedad anestesia; EP, endoprótesis; PQ, prótesis quirúrgica.

Al comparar las características basales de ambos grupos, se observó que existían diferencias estadísticamente significativas en variables como: Edad, Diámetro, EPOC, y ASA. Encontrando un grupo mayor edad, con mayor diámetro de AAA, mayor cantidad de pacientes EPOC y de mayor riesgo quirúrgico en el grupo EVAR. (Tabla II).

Tabla II

Características basales de grupos según tipo de tratamiento

| | Endoprótesis (n=25) | Prótesis Quirúrgica (n=19) | p |
|-------------------|--------------------------|---------------------------------|-------|
| | Media \pm DE | Media \pm DE | |
| Edad (años) | 77,4 \pm 7,2 | 70,9 \pm 6,9 | 0,005 |
| Diámetro AAA (mm) | 63,2 \pm 12,1 | 54 \pm 5,1 | 0,002 |
| AAA score (%) | 1,82 \pm 0,81 | 2,59 \pm 1,74 | 0,085 |
| | Número (%) | Número (%) | |
| Hombres | 23 (92,0%) | 18 (94,7%) | 0,721 |
| EPOC | 11 (44%) | 1 (5,3%) | 0,004 |
| Tabaco | 6 (24,0%) | 7 (36,8 %) | 0,355 |
| Ictus | 2 (8%) | 2 (10,5%) | 0,773 |
| Cardiopatía | 13 (52%) | 4 (21,1%) | 0,037 |
| HTA | 21 (84,0%) | 14 (73,7 %) | 0,401 |
| DM | 4 (16%) | 4 (21,1%) | 0,667 |
| DL | 19 (76%) | 14 (73,7%) | 0,861 |

| | | | |
|-----|----------|------------|-------|
| IRC | 6 (24%) | 4 (21,1%) | 0,817 |
| ASA | | | 0,004 |
| II | -- | 7 (36,8%) | |
| III | 23 (92%) | 11 (57,8%) | |
| IV | 2 (8%) | 1 (5,3%) | |

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; DL, dislipemia; IRC, insuficiencia renal crónica; ASA, riesgo quirúrgico sociedad anestesia.

Con respecto al tratamiento farmacológico, no se encontraron diferencias significativas en ambos grupos. (Tabla III).

Tabla III

Tratamiento Farmacológico relacionado a rigidez arterial según tipo de tratamiento

| | Endoprótesis (n=25) | Prótesis Quirúrgica (n=19) | p |
|---------------------|--------------------------|---------------------------------|-------|
| | Número (%) | Número (%) | |
| Diuréticos | 11 (44%) | 4 (21,1%) | 0,112 |
| Calcio antagonistas | 7 (28%) | 3 (15,8%) | 0,338 |
| Beta Bloqueantes | 9 (36%) | 2 (10,5%) | 0,053 |
| iECAS's | 15 (60%) | 12 (63,2%) | 0,831 |
| Estatinas | 22 (88%) | 16 (84,2%) | 0,717 |

iECAS's, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

5.2.- Análisis de parámetros de rigidez arterial y comportamiento hemodinámico central.

Los parámetros relacionados a la rigidez arterial y medidas hemodinámicas centrales obtenidas mediante métodos no invasivos, para todos los pacientes incluidos en el estudio se describen en la Tabla IV.

Tabla IV

Variables de rigidez arterial y de comportamiento hemodinámico central.

| n=44 | Pre | Post | p |
|-------------------------|----------------|----------------|---------|
| AIx (%) | 37,86 ± 9,67 | 32,11 ± 9,96 | < 0,001 |
| AIx75 (%) | 32,23 ± 8,14 | 28,82 ± 8,40 | 0,004 |
| VOP c-r (m/seg) | 8,25 ± 1,49 | 8,11 ± 1,14 | 0,561 |
| PAS central (mmhg) | 120,86 ± 17,76 | 122,07 ± 16,09 | 0,559 |
| PAD central (mmhg) | 75,95 ± 10,13 | 77,09 ± 11,62 | 0,554 |
| Aumento de PC (mmhg) | 17,45 ± 7,51 | 14,89 ± 7,34 | 0,012 |
| FC (lpm) | 63,25 ± 10,50 | 68,20 ± 11,62 | <0,001 |

Se describe el análisis individual de la variable principal del estudio, el AIx75 (%). Se evidenció una disminución de este parámetro tras el tratamiento quirúrgico en ambos grupos, siendo la diferencia después del tratamiento con Endoprótesis estadísticamente

significativa. En el grupo PQ esta diferencia mostró una tendencia a la reducción de este valor, sin lograr significancia estadística.

Sin embargo, la diferencia obtenida al analizar el grupo global entre ambos grupos no alcanzó la significación estadística ($p=0,478$). (Tabla V).

Tabla V

Índice de Aumento corregido (AIX75 (%)) según tipo de tratamiento

| AIX75 (%) (n=44) | Pre-quirúrgico | Post-quirúrgico | Diferencia | p |
|---------------------|----------------|-----------------|--------------|-------|
| EP (n=25) | 32,56 ± 7,67 | 28,44 ± 9,18* | -4,12 ± 8,11 | |
| PQ (n=19) | 31,79 ± 8,91 | 29,32 ± 7,48 | -2,47 ± 6,74 | 0,478 |
| p | 0,760 | 0,736 | | |

* Describe una reducción de AIX75(%) en el grupo Endoprótesis tras el tratamiento

quirúrgico. EP, endoprótesis; PQ, prótesis quirúrgica.

La siguiente tabla (Tabla VI) describe el análisis individual de la variable VOP c-r, incluyendo sólo a 38 pacientes; 23 pacientes analizados en el grupo EVAR y 15 pacientes en el grupo PQ. Se descartan 6 pacientes del análisis debido a resultados no concluyentes, incongruentes o a la ausencia de un valor control tras tratamiento.

No se encontraron diferencias tras el tratamiento en cada grupo, ni entre las diferencias de ambos grupos.

Tabla VI

VOP carótida-radial según tipo de tratamiento

| VOP c-r (n=38) | Pre-quirúrgico | Post-quirúrgico | Diferencia | p |
|-------------------|----------------|-----------------|--------------|-------|
| EP (n=23) | 8,41 ± 1,57 | 8,17 ± 0,96 | -0,24 ± 1,48 | |
| PQ (n=15) | 7,99 ± 1,37 | 8,01 ± 1,41 | +0,02 ± 1,56 | 0,611 |
| p | 0,403 | 0,674 | | |

EP, endoprótesis; PQ, prótesis quirúrgica.

Se describe a continuación las diferencias obtenidas para el resto de parámetros de rigidez arterial en función del tipo de tratamiento. (Tabla VII). Se observa una reducción del AIx y un incremento de la FC tras el tratamiento quirúrgico, para ambos grupos, siendo estos cambios estadísticamente significativos. Así mismo, el aumento de PC se encuentra disminuido tras la intervención en el grupo prótesis quirúrgica.

Tabla VII

Resto de parámetros de rigidez arterial según tipo de tratamiento

| | Pre-quirúrgico | Post-quirúrgico | Diferencia | p |
|-----------------------|----------------|-----------------------------|---------------|-------|
| AIx (%) | | | | |
| EP | 38,64 ± 9,65 | 32,08 ± 10,50 ^{*1} | -6,56 ± 9,44 | 0,839 |
| PQ | 36,84 ± 9,86 | 32,16 ± 9,48 ^{*2} | -4,68 ± 7,61 | |
| PAS central (mmhg) | | | | |
| EP | 119,12 ± 15,94 | 123,08 ± 16,75 | +3,96 ± 15,62 | 0,123 |
| PQ | 123,16 ± 20,11 | 120,74 ± 15,51 | -2,42 ± 9,45 | |
| PAD central (mmhg) | | | | |
| EP | 73,56 ± 9,40 | 75,56 ± 12,88 | +2,00 ± 9,45 | 0,609 |
| PQ | 79,12 ± 10,42 | 79,11 ± 9,70 | 0,00 ± 9,77 | |
| Aumento PC (mmhg) | | | | |
| EP | 18,08 ± 7,47 | 15,92 ± 8,05 | -2,16 ± 7,83 | 0,610 |
| PQ | 16,63 ± 7,70 | 13,53 ± 6,23 ^{*3} | -3,11 ± 4,20 | |
| FC (lpm) | | | | |
| EP | 63,32 ± 10,90 | 67,48 ± 11,98 ^{*4} | +5,16 ± 7,52 | 0,483 |
| PQ | 64,47 ± 10,12 | 69,16 ± 11,38 ^{*5} | +4,68 ± 7,82 | |

PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; PC, presión central; EP, endoprótesis; PQ, prótesis quirúrgica; FC, frecuencia cardiaca; lpm, latidos por minuto.

★¹ y ★² Muestran la diferencia estadísticamente significativa en AIX(%) en el grupo EP y PQ respectivamente, ★³ describe una diferencia estadísticamente significativa en aumento de PC en el grupo PQ y ★⁴ y ★⁵ describen un aumento estadísticamente significativo en FC en grupo EP y PQ, respectivamente.

5.3.- Análisis de marcadores inflamatorios

En primer lugar se analizó el efecto de la intervención quirúrgica sobre los biomarcadores inflamatorios, sin distinción de técnica empleada. Al comparar los niveles pre- y post-quirúrgicos de homocisteína, fibrinógeno y proteína C reactiva ultrasensible, se observó que todos ellos aumentaron significativamente tras la intervención (Tabla VIII). Como se puede observar en la tabla, algunos pacientes fueron excluidos de este análisis debido a problemas técnicos o por presentar valores muy elevados no relacionados con la patología vascular, sino más bien con otros procesos inflamatorios y/o infecciosos concurrentes.

Tabla VIII

Evolución de marcadores bioquímicos de inflamación tras la intervención en toda la población.

| | Pre-quirúrgico | Post-quirúrgico | p |
|---------------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Homocisteína (μmol/l) (n=39) | 11,74 ± 3,44 | 15,39 ± 6,14 | <0,001 |
| Fibrinógeno (mg/dl) (n=34) | 409,67 ± 133,15 | 493,60 ± 159,45 | 0,002 |
| PCR us (mg/l) (n=32) | 4,31 ± 3,15 | 11,01 ± 15,96 | 0,018 |

PCR us, proteína C reactiva ultra sensible.

A continuación, se analizó la evolución tras la intervención de los marcadores bioquímicos previamente mencionados en función del tipo de tratamiento (Tabla IX), observándose que el tratamiento mediante EP incrementó en mayor medida los valores de homocisteína y PCRus, siendo este incremento estadísticamente significativo en relación al grupo PQ. Sin embargo, los valores de fibrinógeno no fueron significativamente distintos entre ambos tipos de tratamiento.

Tabla IX

Marcadores Bioquímicos de inflamación (según tipo de tratamiento)

| | Pre-quirúrgico | Post-quirúrgico | Diferencia | p |
|---------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Homocisteína ($\mu\text{mol/l}$) | | | | |
| EP | 11,32 \pm 4,23 | 16,53 \pm 7,75 | +5,21 \pm 6,87 | 0,042 |
| PQ | 12,23 \pm 2,24 | 14,06 \pm 3,17 | +1,82 \pm 2,10 | |
| Fibrinógeno (mg/dl) | | | | |
| EP | 433,41 \pm 159,28 | 511,14 \pm 169,95 | +77,73 \pm 142,71 | 0,829 |
| PQ | 390,93 \pm 109,23 | 479,75 \pm 153,92 | +88,82 \pm 150,79 | |
| PCR us (mg/l) | | | | |
| EP | 6,16 \pm 3,82 | 15,05 \pm 15,02 | +8,89 \pm 15,48 | 0,013 [*] |
| PQ | 2,87 \pm 1,39 | 7,87 \pm 14,55 | +5,00 \pm 15,03 | |

PCR us, proteína C reactiva ultra sensible, EP, endoprótesis; PQ, prótesis quirúrgica.

5.4.- Análisis univariante de factores pronósticos de cambios en la rigidez arterial tras cirugía por AAA.

Como paso previo al posterior análisis multivariante, se llevó a cabo un análisis univariante de la relación entre el cambio en la rigidez arterial, medida por el incremento en el índice de aumento de la presión arterial central corregido a 75 lpm (Δ AIX 75 (%)), y diferentes factores estudiados en toda la población (Tabla X). En dicho análisis se encontró que únicamente los valores pre-quirúrgicos de índice de aumento,

diámetro máximo y homocisteína se correlacionaban significativamente con el cambio en AIx 75 tras la intervención. Otras variables estudiadas, como la edad, biomarcadores inflamatorios como fibrinógeno, PCRus, o la presencia de factores como cardiopatía, hipertensión, insuficiencia renal crónica, tabaquismo o tratamiento con estatinas, no mostraron relación significativa con el cambio en la rigidez arterial.

Tabla X

Análisis Univariante

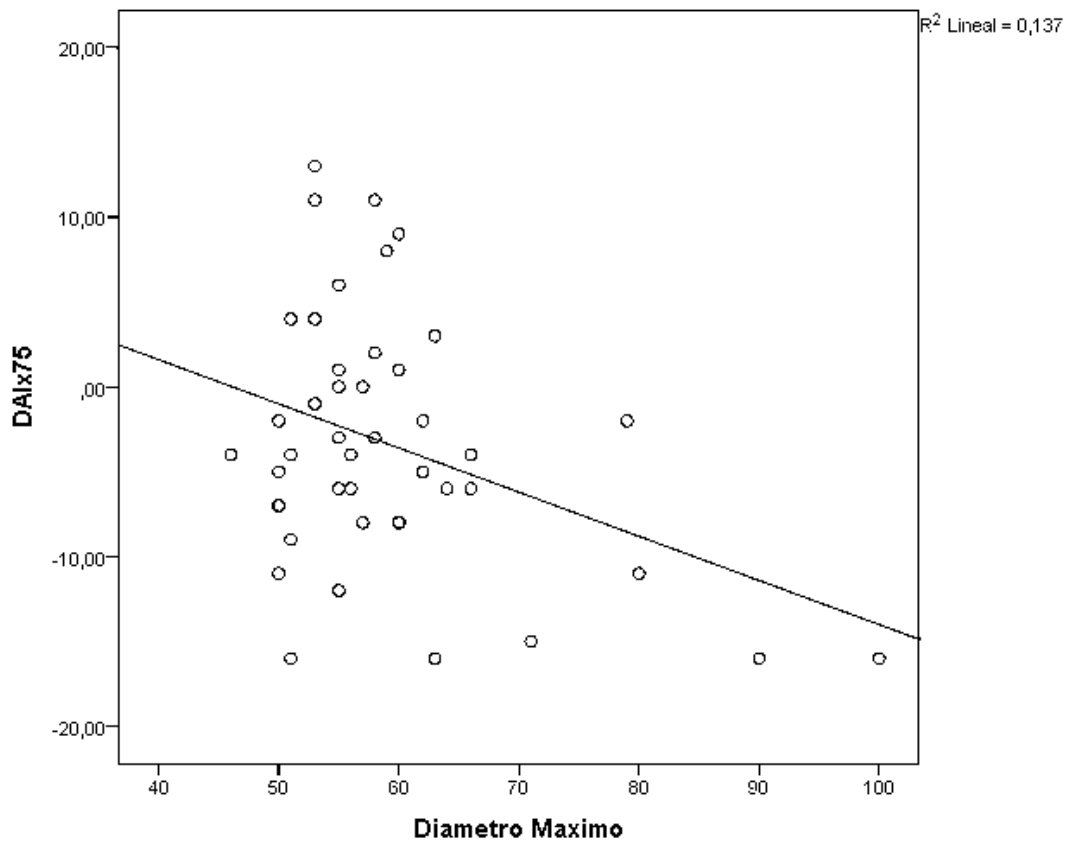
| | Δ AIx 75 (%) | |
|---------------------------|---------------------|-------|
| Variables dicotómicas | Media \pm DE | p |
| Cardiopatía | | |
| Sí; n=17 | -3,59 \pm 7,60 | 0,902 |
| No; n=27 | -3,30 \pm 7,59 | |
| HTA | | |
| Sí; n=35 | -3,26 \pm 8,05 | 0,795 |
| No; n=9 | -4,00 \pm 5,17 | |
| IRC | | |
| Sí; n=10 | -5,00 \pm 5,05 | 0,452 |
| No; n=34 | -2,94 \pm 8,09 | |
| Tabaco | | |
| Sí; n=13 | -1,44 \pm 6,06 | 0,270 |
| No; n=31 | -4,23 \pm 7,98 | |
| Tratamiento con estatinas | | |
| Sí; n=38 | -3,05 \pm 7,42 | 0,434 |

| | | |
|---|--------------------------------|--------------|
| No; n=6 | -5,67 ± 8,36 | |
| Variables continuas | Coeficiente de correlación (r) | p |
| AIx 75(%) pre-quirúrgico | -0,425 | 0,004 |
| Edad (años) | -0,080 | 0,605 |
| Diámetro Máximo (mm) | -0,370 | 0,013 |
| Fibrinógeno Pre-quirúrgico (mg/dl) | -0,020 | 0,898 |
| Homocisteína Pre-quirúrgica (μmol/l) | -0,354 | 0,009 |
| PCR us Pre-quirúrgica (mg/l) | -0,238 | 0,163 |
| Δ Fibrinógeno (mg/dl) | -0,116 | 0,513 |
| Δ Homocisteína (μmol/l) | -0,037 | 0,825 |
| Δ PCRus (mg/l) | -0,085 | 0,645 |

HTA, hipertensión; IRC, insuficiencia renal crónica; PCRus, proteína C reactiva ultrasensible; Δ, diferencia entre valor post-quirúrgico y valor pre-quirúrgico.

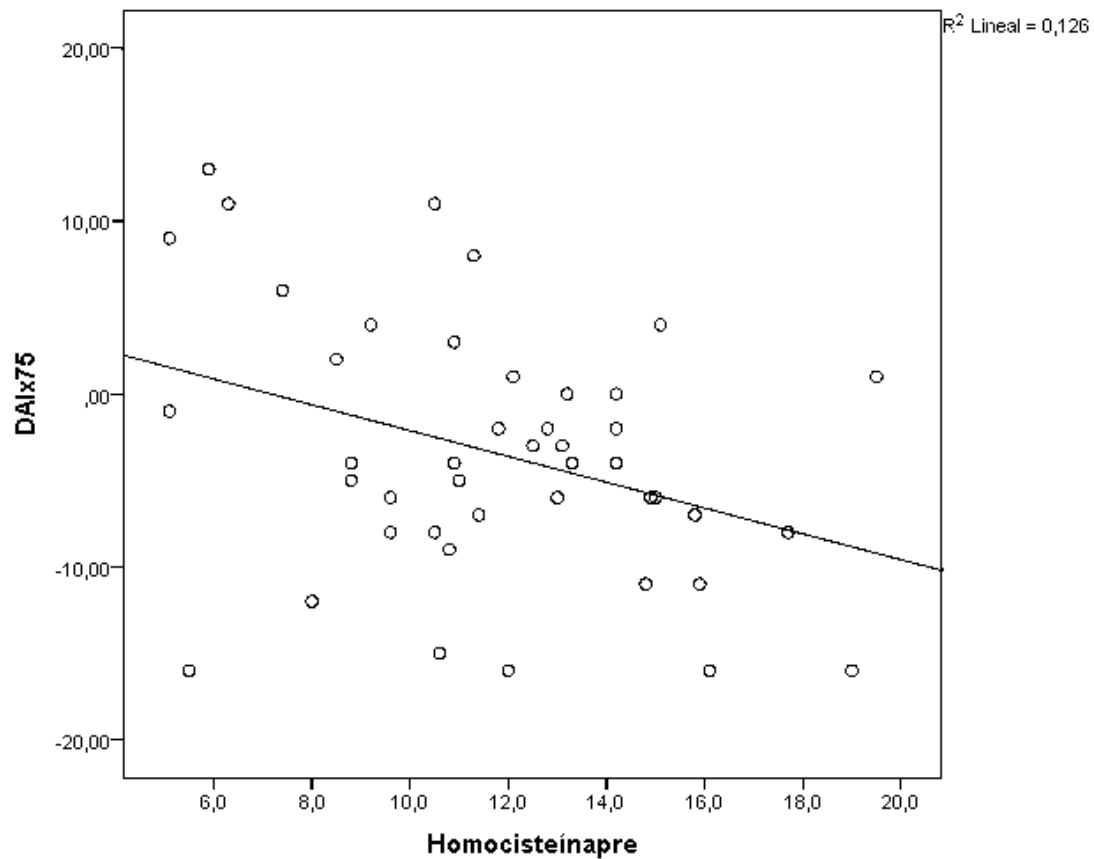
En particular, el diámetro máximo del AAA se correlacionó de manera inversa con Δ AIx75%, es decir, a mayor diámetro del AAA la disminución del AIx75% fue mayor, tal y como se observa en la figura 11.

Fig. 11 Correlación inversa entre Δ AIX75 (%) y Diámetro Máximo (mm) en el análisis univariante.



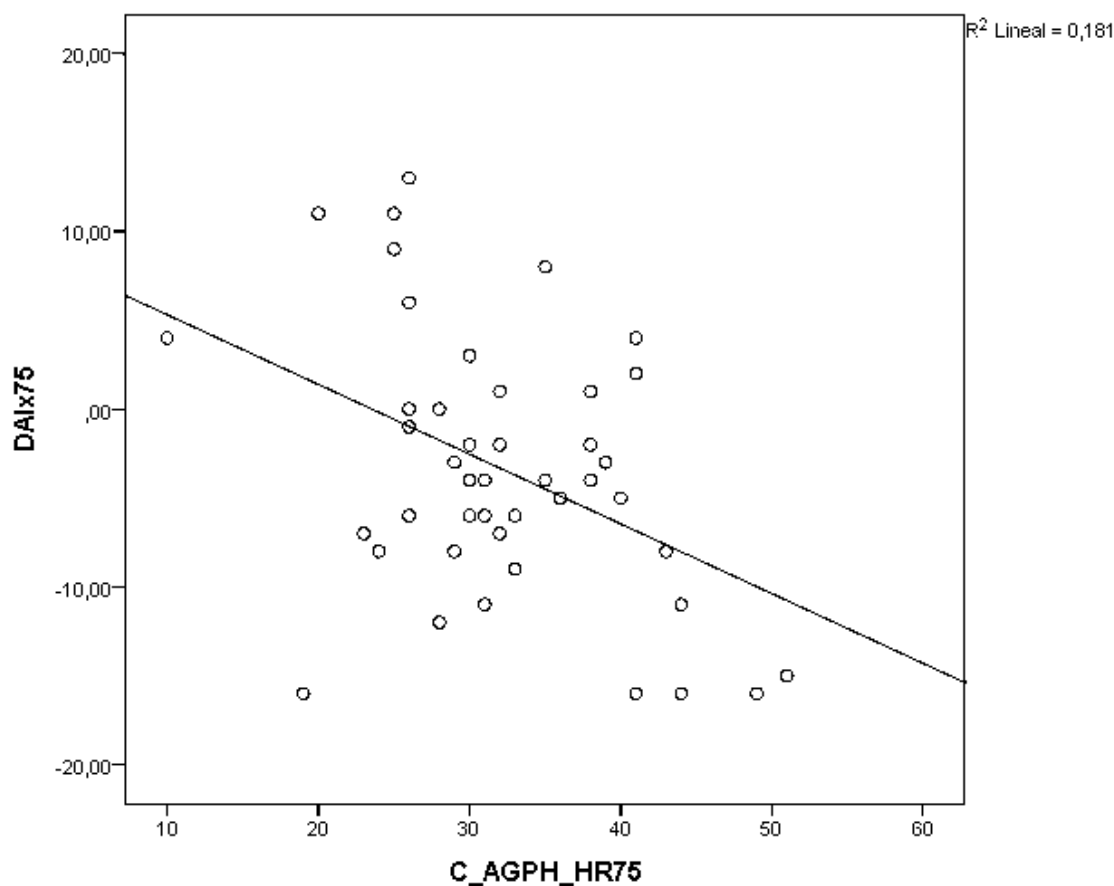
Del mismo modo, los niveles pre-quirúrgicos de homocisteína mostraron una correlación inversa con Δ AIX75%, asociándose mayores valores iniciales de homocisteína con una mayor reducción del AIX75% tras el tratamiento quirúrgico (Figura 12).

Fig. 12- Correlación inversa entre Δ AIX75 (%) y Homocisteína pre-quirúrgica ($\mu\text{mol/l}$) en el análisis univariante



Finalmente se observó también que valores pre-quirúrgicos más elevados de rigidez arterial, medido por AIX75%, se asociaban con mayores disminuciones de dicho parámetro tras el tratamiento quirúrgico (Figura 13).

Fig. 13.- Correlación inversa entre Δ AIX75 (%) y AIX75 inicial (%) en el análisis univariante



5.5.- Análisis multivariante de factores pronósticos de cambios en la rigidez arterial tras cirugía por AAA.

A partir de los resultados obtenidos en el análisis univariante, se planteó analizar la relación entre los cambios en la rigidez arterial tras cirugía por AAA con los factores pronósticos que habían mostrado previamente una asociación significativa. Para ello se incluyeron los niveles prequirúrgicos de rigidez arterial, diámetro de AAA máximo y homocisteína, en un modelo de regresión lineal múltiple cuya variable dependiente fue el cambio en el parámetro de rigidez arterial Δ AIX75 (%) tras la

intervención (Tabla XI). El análisis multivariante mostró que los niveles basales de homocisteína ($p=0,017$) e índice de aumento ($0,044$) se asociaban significativamente y de forma independiente con la disminución de la rigidez arterial tras la cirugía. Por su parte, el diámetro máximo del AAA mostró una asociación en el mismo sentido, cuya significación estadística fue limítrofe ($p=0,058$).

Tabla XI

Análisis de Regresión Lineal Múltiple

| Modelo Δ AIx75% | Coeficiente Beta No Estandarizado | | IC para B AL 95% | | Coeficiente Beta estandarizado | P |
|--|---|------------|------------------|----------|--------------------------------------|-------|
| | B | Error Tip. | Inferior | Superior | | |
| (Constante) | 24,431 | 6,545 | 11,203 | 37,658 | -- | 0,001 |
| AIx75 pre-op (%) | -0,267 | 0,128 | -0,527 | -0,008 | -0,290 | 0,044 |
| Diámetro máximo (mm) | -0,190 | 0,097 | -0,386 | 0,007 | -0,270 | 0,058 |
| Homocisteína Pre-op ($\mu\text{mol/l}$) | -0,681 | 0,274 | -1,235 | -0,128 | -0,323 | 0,017 |
| | R^2 Corregida: 0,288; F: 6,789; $p=0,001$ | | | | | |
| | VARIABLE DEPENDIENTE: AIx75% final - AIx75% inicial (Δ AIx75%) <u>Modelo máximo:</u> AIx75 pre-op (%), Diámetro máximo (mm), Homocisteína Pre ($\mu\text{mol/l}$). | | | | | |

5.- Discusión

La relación entre la rigidez arterial y el AAA encuentra pocos estudios descritos en la literatura. Moon et al ⁹⁵ describieron el papel pronóstico de la presión aortica central en el aneurisma y la disección aortica, concluyendo que tanto la presión aortica central como el AIX podrían ser considerados como marcadores pronósticos. La relación entre los parámetros medibles de rigidez arterial y el tratamiento quirúrgico se describió inicialmente en animales ⁹⁶, demostrando un incremento de la rigidez arterial en perros tras la colocación de endoprótesis aórtica.

Los resultados del presente estudio orientan a una disminución del AIX75(%) en el periodo temprano tras el tratamiento de AAA, resultados que parecen ser más significativos en aquellos pacientes tratados mediante endoprótesis y que significaría una reducción de la rigidez arterial debida al tratamiento quirúrgico mediante esta técnica. Los hallazgos analizados en el análisis multivariante determinan el rol de la homocisteína pre-operatoria, el diámetro del AAA y el valor de AIX75(%) pre-operatorio como factores independientes en el cambio de AIX75(%).

Existe una diferencia entre el tratamiento con EVAR y la cirugía abierta, esta es que en la primera el saco aneurismático se encuentra excluido de la circulación sistémica, aunque el volumen del mismo se encuentra inalterado. Incluso algunos estudios ⁹⁷ demuestran la persistencia de la presión intra-saco a pesar de un tratamiento exitoso de exclusión con EVAR. Un estudio realizado por Van Herwaarden ⁹⁸ refiere incremento de la rigidez arterial intra-saco así como del modelo elástico, de acuerdo a lo

referido previamente. Lantelme et al ⁹⁹ describió un estudio comparativo de 39 pacientes intervenido por cirugía abierta y 11 pacientes intervenidos por EVAR. Concluye que la elevación de la VOP carótida femoral se encuentra más elevada y de forma significativa en el grupo tratado mediante EVAR, lo que sugiere mayor rigidez arterial en este grupo y directamente relacionada al tipo de prótesis/procedimiento.

En relación al tratamiento con EVAR y su relación con la rigidez arterial, son pocos los estudios descritos y con resultados dispares. Van Herwaarden et al ⁹⁸ encontraron en su serie mayor índice de rigidez arterial en el grupo tratado por EVAR con prótesis de PTFE en relación al grupo tratado con endoprótesis de Dacron. Sin embargo, Kadoglou et al ¹⁰⁰ propuso en un estudio preliminar en 48 pacientes tratados por EVAR el incremento significativo de la VOP carótida-femoral, resultado que fue confirmado dos años más tarde por el mismo grupo en una publicación ¹⁰¹ con 118 pacientes tratados por EVAR en donde concluyen que el tipo de prótesis, en particular las de Dacron, incrementaban más los valores de VOP en comparación con las endoprotesis de PTFE. Georgakarakos ¹⁰² hace un llamado a una adecuada interpretación de los valores de VOP en los pacientes tratados por patología vascular. En un reporte de un caso tratado mediante EVAR ¹⁰³ demuestra pocos cambios en la VOP carótida-femoral, sin embargo cambios significativos en el AIx y los demás parámetros de reflexión de onda de pulso. En una reciente publicación por el mismo autor ¹⁰⁴, se invita a una reflexión en relación a los parámetros medibles para correlacionar la rigidez aortica en función del tipo de prótesis.

La fiabilidad de un solo parámetro como factor pronostico (VOP carótida-femoral) parece no ser adecuada, ya que el deterioro cardiovascular de los

pacientes tratados mediante EVAR se iguala a aquellos tratados por cirugía abierta en el largo plazo. Esto refleja un efecto sistémico y global, estando por tanto múltiples factores involucrados en el mismo. El presente estudio orienta su objetivo principal a la evaluación de un parámetro/marcador poco estudiado para la valoración de la rigidez arterial y como marcador pronóstico en el tratamiento quirúrgico del AAA.

El estudio de la rigidez arterial como un valor individual e indicador de riesgo cardiovascular ha sido ampliamente validado ^{105, 106}. Los métodos de medición de la rigidez arterial se basan principalmente en los cambios ocurridos y valorados en el análisis de la onda de pulso, conocida clínicamente como Índice de aumento (AIx), y mediante la velocidad de la onda de pulso (VOP). La VOP de la arteria carótida a la arteria femoral es aquella reconocida y aceptada por los diversos estudios como factor pronóstico y "Gold-standard" para la evaluación de pronóstico de enfermedad cardiovascular. Los valores y rangos de normalidad de las referencias para la VOP están definidos ¹⁰⁶. Estudios refieren que la VOP carótida - radial aporta información no concluyente como factor pronóstico de enfermedad cardiovascular ¹⁰⁷.

Sin embargo, recientes publicaciones refieren que la relación entre la VOP carótida-femoral y la VOP carótida-radial podría aportar mucho más información y mejor valor pronóstico que cualquiera de los valores aislados. Estos resultados son valorables de momento para la enfermedad renal en pacientes por diabetes tipo 2 y pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis ¹⁰⁸.

El AIX se ha descrito como una herramienta complementaria para estudio de rigidez arterial en algunos pocos estudios. Beckmann et al ¹⁰⁹ describe las diferencias encontradas en AIX en 3 grupos de pacientes. El primer grupo con EAP aislada, el segundo grupo con AAA aislado y el tercer grupo asociando EAP y AAA. Se encontró mayores valores de AIX en el grupo EAP aislada y menor en el grupo AAA aislada, concluyendo que existen patrones peores de rigidez arterial en pacientes con patología arterial obstructiva que en pacientes con enfermedad aneurismática. Zahner et al ¹¹⁰ en un reciente estudio de pacientes con enfermedad arterial periférica, demuestran una asociación independiente del AIX con esta enfermedad, y por tanto la describen como marcador de rigidez arterial; reforzando los estudios previamente descritos.

La interpretación de los resultados del presente estudio debe ser tomada con cautela, ya que las principales limitaciones del mismo se deben a una muestra pequeña y el tiempo post-quirúrgico temprano determinado para realizar los controles. Sin embargo, los hallazgos encontrados siguen la línea observada previamente en pacientes con enfermedad arterial periférica de miembros inferiores que recibieron tratamiento endovascular y su relación con el cambio de AIX. En un estudio, Jacomella et al ¹¹¹ describen a 61 pacientes con estadios de enfermedad Rutherford II-III tratados de forma endovascular de las lesiones correspondientes, comparándolo con un grupo control de similares características sin tratamiento alguno. Encuentran en el periodo temprano una diferencia significativa en el grupo que recibió tratamiento en la rigidez arterial medida mediante AIX. Concluyen por tanto que el tratamiento en este grupo de pacientes, mejora la rigidez arterial en el periodo temprano post-tratamiento, resultados

que son extrapolables a los del presente estudio, aunque siendo la patología estudiada en este caso el AAA.

El rol de la VOP carótida-radial está pendiente de ser clarificado, aunque como se ha mencionado previamente parece tener un valor añadido a la VOP carótida-femoral, no queda claro su valor independiente. En este estudio, no se encontraron cambios en la población total tras el tratamiento ni tras la separación por tipo de tratamiento recibido.

Los marcadores de inflamación vascular parecen tener un rol especial según el tipo de tratamiento, habiendo encontrado en este estudio elevación de las tres variables estudiadas tras el tratamiento; aunque los cambios según el tipo de tratamiento fueron claramente más significativos en relación a Homocisteína y PCRus en detrimento de aquellos pacientes tratados mediante endoprótesis. El rol de estos cambios tanto en la rigidez arterial como en el pronóstico global, queda pendiente de esclarecer; aunque es posible que se haya minimizado su valor en este menester. Los resultados del análisis multivariante apoyan esta teoría, ya que determinan que aquellos pacientes con homocisteína pre-operatoria más elevada se beneficiarían en mayor medida en la evolución de su rigidez arterial.

Los cambios encontrados en el presente estudio en la rigidez arterial, tras el tratamiento quirúrgico del AAA, sugieren una evolución favorable del mismo en el periodo temprano. Es preciso contar con estudios con mayor muestra y mayor seguimiento para esclarecer el rol de la rigidez arterial en el pronóstico de este tipo de pacientes.

6.- Conclusiones

- Los pacientes tratados de forma quirúrgica por aneurisma de aorta abdominal mejoran el patrón de rigidez arterial medida mediante el Índice de Aumento (AIx75(%)) en el periodo post-operatorio temprano.
- El rol del tipo de tratamiento en este cambio parece favorecer al grupo de pacientes tratados mediante endoprótesis versus aquellos tratados con prótesis quirúrgicas (cirugía abierta).
- El rol de ciertas variables relevantes y asociadas en este cambio encontrado debe ser esclarecido, como el diámetro del aneurisma y marcadores inflamatorios tipo homocisteína.
- Estudios con mayor grupo de pacientes y con un seguimiento más largo deben ser realizados para demostrar estos efectos encontrados y validarlos en el curso del tiempo.

7.- Referencias Bibliográficas

- 1.- Svensjö S, Björck M, Wanhainen A. Update on screening for abdominal aortic aneurysm: a topical review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48:659–67.
- 2.- Kostun ZW, Malik RK. Screening for abdominal aortic aneurysms. *Clin Imaging.* 2016;40:321–4.
- 3.- Salcedo Jódar L, Alcázar Carmona P, Tenías Burillo JM, García Tejada R. Prevalence of abdominal aortic aneurysm in a rural population of 65-80 year-old males. *Semergen.* 2014 Nov-Dec;40(8):425-30. doi: 10.1016/j.semerg.2014.01.013. Epub 2014 Jul 28.
- 4.- Salvador-González B, Martín-Baranera M, Borque-Ortega Á, Sáez-Sáez RM, de Albert-Delas Vigo M, Carreño-García E et al. Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysm in Men Aged 65-74 Years in a Metropolitan Area in North-East Spain. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 Jul;52(1):75-81. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.04.005. Epub 2016 May 29.
- 5.- Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M et al. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the

European Society for Vascular Surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011;41 Suppl 1:S1–58.

6.- Bergqvist D, Bjorck M, Wanhainen A. Abdominal aortic aneurysm and new WHO criteria for screening. Int Angiol. 2013;32:37–41.

7.- Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, Scott RA et al. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360:1531–9.

8.- Svensjo S, Bjorck M, Gurtelschmid M, Djavani Gidlund K, Hellberg A, Wanhainen A. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old Swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. Circulation. 2011;124:1118–23.

9.- Durieux R, Van Damme H, Labropoulos N, Yazici A, Legrand V, Albert A et al. High prevalence of abdominal aortic aneurysm in patients with three-vessel coronary artery disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014;47:273–8.

10.- K. Singh, K. H. Bønaa, B. K. Jacobsen, L. Bjørk and S. Solberg. Prevalence of and Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysms in a Population-based Study . The Tromsø Study. Am. J. Epidemiol. (2001) 154 (3): 236-244.

- 11.- Stather PW, Sidloff DA, Dattani N, Gokani VJ, Choke E, Sayers RD et al. Meta-analysis and meta-regression analysis of biomarkers for abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2014;101:1358–72.
- 12.- Thompson RW. Reflections on the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Cardiovasc Surg*. 2002 Aug;10(4):389-94.
- 13.- Choke E, Cockerill G, Wilson WR, Sayed S, Dawson J, Loftus I et al. A review of biological factors implicated in abdominal aortic aneurysm rupture. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Sep;30(3):227-44.
- 14.- Nordon IM, Hinchliffe RJ, Holt PJ, Loftus IM, Thompson MM. Review of current theories for abdominal aortic aneurysm pathogenesis. *Vascular*. 2009 Sep-Oct;17(5):253-63. Review.
- 15.- Rabkin SW.-The Role Matrix Metalloproteinases in the Production of Aortic Aneurysm. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:239-265. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.002. Epub 2017 Mar 15.
- 16.- Choke E, Thompson MM, Dawson J, Wilson WR, Sayed S, Loftus IM et al. Abdominal aortic aneurysm rupture is associated with increased medial neovascularization and overexpression of proangiogenic cytokines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Sep;26(9):2077-82.

17.- Duellman T, Warren CL, Peissig P, Wynn M, Yang J. Matrix metalloproteinase-9 genotype as a potential genetic marker for abdominal aortic aneurysm. *Circ Cardiovasc Genet*. 2012 Oct 1;5(5):529-37. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.112.963082.

18.- Murphy G, Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med*. 2008 Oct;29(5):290-308. doi: 10.1016/j.mam.2008.05.002. Review.

19.- Holmes DR, Liao S, Parks WC, Thompson RW. Medial neovascularization in abdominal aortic aneurysms: a histopathologic marker of aneurysmal degeneration with pathophysiologic implications. *J Vasc Surg*. 1995 May;21(5):761-71; discussion 771-2.

20.- Tang W, Yao L, Roetker NS, Alonso A, Lutsey PL, Steenson CC et al. Lifetime Risk and Risk Factors for Abdominal Aortic Aneurysm in a 24-Year Prospective Study: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Dec;36(12):2468-2477. Epub 2016 Nov 10.

21.- Jahangir E, Lipworth L, Edwards TL, Kabagambe EK, Mumma MT, Mensah GA et al. Smoking, sex, risk factors and abdominal aortic aneurysms: a prospective study of 18 782 persons aged above 65 years in the Southern Community Cohort Study. *J Epidemiol Community Health*. 2015 May;69(5):481-8. doi: 10.1136/jech-2014-204920. Epub 2015 Jan 6.

22.- Stackelberg O, Björck M, Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Sex differences in the association between smoking and abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2014 Sep;101(10):1230-7. doi: 10.1002/bjs.9526. Epub 2014 Jun 11.

23.- Young JR, Hertzner NR, Beven EG, Ruschhaupt WF 3rd, Graor RA, O'Hara PJ et al. Coronary artery disease in patients with aortic aneurysm: a classification of 302 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Vasc Surg.* 1986 May;1(1):36-42.

24.- Ali MU, Fitzpatrick-Lewis D, Miller J, Warren R, Kenny M, Sherifali D et al. Screening for abdominal aortic aneurysm in asymptomatic adults. *J Vasc Surg.* 2016 Dec;64(6):1855-1868. doi: 10.1016/j.jvs.2016.05.101.

25.- Zommorodi S, Roy J, Steuer J, Hultgren R. High proportion of known abdominal aortic aneurysm in patients with rupture indicates surveillance deficiency. *J Vasc Surg.* 2016 Oct;64(4):949-955.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2016.04.007.

26.- De Rango P, Simonte G, Manzone A, Farchioni L, Cieri E, Verzini F et al. Mortality Risk for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm in Women. *Ann Vasc Surg.* 2016 Oct 24. pii: S0890-5096(16)30826-3. doi: 10.1016/j.avsg.2016.06.023.

27.- Leemans EL, Willems TP, van der Laan MJ, Slump CH, Zeebregts CJ. Biomechanical Indices for Rupture Risk Estimation in Abdominal Aortic Aneurysms. *J Endovasc Ther.* 2016 Nov 21. pii: 1526602816680088.

28.- Gasser TC. Biomechanical Rupture Risk Assessment: A Consistent and Objective Decision-Making Tool for Abdominal Aortic Aneurysm Patients. *Aorta (Stamford).* 2016 Apr 1;4(2):42-60. Review.

29.- Wemmelund H, Høgh A, Hundborg HH, Thomsen RW, Johnsen SP, Lindholt JS. Statin use and rupture of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2014 Jul;101(8):966-75. doi: 10.1002/bjs.9517. Epub 2014 May 21.

30.- Takagi H; Takuya Umemoto for the ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Association of diabetes mellitus with presence, expansion, and rupture of abdominal aortic aneurysm: "Curiouser and curiouser!" cried ALICE. *Semin Vasc Surg*. 2016Mar;29(12):1826.doi:10.1053/j.semvascsurg.2016.06.003. Epub 2016 Jun 16.

31.- Gwon JG, Kwon TW, Cho YP, Han YJ, Noh MS. Analysis of in hospital mortality and long-term survival excluding in hospital mortality after open surgical repair of ruptured abdominal aortic aneurysm. *Ann Surg Treat Res*. 2016 Dec;91(6):303-308.

32.- Reimerink JJ, van der Laan MJ, Koelemay MJ, Balm R, Legemate DA. Systematic review and meta-analysis of population-based mortality from ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2013 Oct;100(11):1405-13. doi: 10.1002/bjs.9235.

33.- Biancari F, Venermo M; Finnish Arterial Disease Investigators. Open repair of ruptured abdominal aortic aneurysm in patients aged 80 years and older. *Br J Surg*. 2011 Dec;98(12):1713-8. doi: 10.1002/bjs.7658.

- 34.- Dick F, Diehm N, Opfermann P, von Allmen R, Tevaearai H, Schmidli J. Endovascular suitability and outcome after open surgery for ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2012 Jul;99(7):940-7. doi: 10.1002/bjs.8780.
- 35.- Golledge J, Norman PE, Murphy MP, Dalman RL. Challenges and opportunities in limiting abdominal aortic aneurysm growth. *J Vasc Surg*. 2016 Sep 15. pii: S0741-5214(16)30896-5. doi: 10.1016/j.jvs.2016.08.003.
- 36.- Rughani G, Robertson L, Clarke M. Medical treatment for small abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD009536. doi: 10.1002/14651858.CD009536.pub2.
- 37.- Assar AN. Medical treatment of small abdominal aortic aneurysm. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2012 Aug;53(4):517-25.
- 38.- Kurosawa K, Matsumura JS, Yamanouchi D. Current status of medical treatment for abdominal aortic aneurysm. *Circ J*. 2013;77(12):2860-6.
- 39.- Weiss N, Rodionov RN, Mahlmann A. Medical management of abdominal aortic aneurysms. *Vasa*. 2014 Nov;43(6):415-21. doi: 10.1024/0301-1526/a000388.
- 40.-Khashram M, Hider PN, Williman JA, Jones GT, Roake JA. Does the diameter of abdominal aortic aneurysm influence late survival following abdominal aortic

aneurysm repair? A systematic review and meta-analysis. *Vascular*. 2016 Dec;24(6):658-667.

41.- Kwon H, Han Y, Noh M, Gwon JG, Cho YP, Kwon TW. Impact of Shaggy Aorta in Patients with Abdominal Aortic Aneurysm Following Open or Endovascular Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016 Nov;52(5):613-619. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.08.010.

42.- Hicks CW, Obeid T, Arhuidese I, Qazi U, Malas MB. Abdominal aortic aneurysm repair in octogenarians is associated with higher mortality compared with nonoctogenarians. *J Vasc Surg*. 2016 Oct;64(4):956-965.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2016.03.440. Epub 2016 Jun 28.

43.- Deery SE, Soden PA, Zettervall SL, Shean KE, Bodewes TC, Pothof AB et al. Sex differences in mortality and morbidity following repair of intact abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2016 Dec 13. pii: S0741-5214(16)31236-8. doi: 10.1016/j.jvs.2016.08.100.

44.- Inagaki E, Farber A, Eslami MH, Kalish J, Peacock MR, Rybin DV et al. Preoperative Hypoalbuminemia Is Associated With Poor Clinical Outcomes After Open and Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *J Vasc Surg*. 2016 Aug;64(2):547. doi: 10.1016/j.jvs.2016.05.027. Epub 2016 Jul 21.

- 45.- Khan S, Lombardi JV, Carpenter JP, Trani J, Alexander JB, Caputo FJ.
Open abdominal aortic aneurysm repair is still necessary in an era of advanced
endovascular repair. J Vasc Surg. 2016 Aug;64(2):333-337. doi:
10.1016/j.jvs.2016.02.027. Epub 2016 May 13.
- 46.- Buck DB, Ultee KH, Zettervall SL, Soden PA, Darling J, Wyers M et al.
Transperitoneal versus retroperitoneal approach for open abdominal aortic
aneurysm repair in the targeted vascular National Surgical Quality Improvement
Program. J Vasc Surg. 2016 Sep;64(3):585-91. doi: 10.1016/j.jvs.2016.01.055. Epub
2016 Mar 16.
- 47.- Teixeira PG, Woo K, Abou-Zamzam AM, Zettervall SL, Schermerhorn
ML, Weaver FA. The impact of exposure technique on perioperative
complications in patients undergoing elective openabdominal aortic aneurysm repair.
J Vasc Surg. 2016 May;63(5):1141-6. doi: 10.1016/j.jvs.2015.12.025
- 48.- Paravastu SC, Jayarajasingam R, Cottam R, Palfreyman SJ, Michaels JA, Thomas
SM. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. Cochrane Database Syst
Rev. 2014 Jan 23;(1):CD004178. doi: 10.1002/14651858.CD004178.pub2.
- 49.- Singh MJ, Fairman R, Anain P, Jordan WD, Maldonado T, Samson R et
al, Endurant U.S. Pivotal Trial Investigators. Final results of the Endurant Stent
Graft System in the United States regulatory trial. J Vasc Surg 2016 Jul;64(1):55-62.
doi: 10.1016/j.jvs.2015.12.048.

- 50.- Holden A. Clinical outcomes after Nellix Endovascular Aneurysm Sealing. *Semin Vasc Surg.* 2016 Sep;29(3):102-105. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2016.08.004.
- 51.- Bisdas T, Weiss K, Eisenack M, Austermann M, Torsello G, Donas KP. Durability of the Endurant stent graft in patients undergoing endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2014 Nov;60(5):1125-31. doi:10.1016/j.jvs.2014.04.070.
- 52.- Lowry D, Singh J, Mytton J, Tiwari A. Sex-related Outcome Inequalities in Endovascular Aneurysm Repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 Oct;52(4):518-525. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.07.083.
- 53.- van Herwaarden JA, Waasdorp EJ, Bendermacher BL, van den Berg JC, Teijink JA, Moll FL. Endovascular repair of paraanastomotic aneurysms after previous open aortic prosthetic reconstruction. *Ann Vasc Surg.* 2004 May;18(3):280-6.
- 54.- Ten Bosch JA, Waasdorp EJ, de Vries JP, Moll FL, Teijink JA, van Herwaarden JA. The durability of endovascular repair of para-anastomotic aneurysms after previous open aortic reconstruction. *J Vasc Surg.* 2011 Dec;54(6):1571-8. doi: 10.1016/j.jvs.2011.04.072. Epub 2011 Sep 23.
- 55.- Kakkos SK, Bicknell CD, Tsolakis IA, Bergqvist D; Hellenic Co-operative Group on Aortic Surgery. Editor's Choice - Management of Secondary Aorto-enteric and Other Abdominal Arterio-enteric Fistulas: A Review and Pooled Data Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016 Dec;52(6):770-786. doi: 10.1016/j.ejvs.2016.09.014. Epub 2016 Nov 9.

- 56.- Hashimoto M, Goto H, Akamatsu D, Shimizu T, Tsuchida K, Kawamura K et al. Long-Term Outcomes of Surgical Treatment with In Situ Graft Reconstruction for Secondary Aorto-Enteric Fistula. *Ann Vasc Dis.* 2016;9(3):173-179. Epub 2016 Aug 30.
- 57.- Reyes A, Donas KP, Pitoulas G, Austermann M, Gandarias C, Torsello G. Complementary Role of Fenestrated/Branched Endografting and the Chimney Technique in the Treatment of Pararenal Aneurysms After Open Abdominal Aortic Repair. *J Endovasc Ther.* 2016 Aug;23(4):599-605. doi: 10.1177/1526602816647363. Epub 2016 May 10.
- 58.- Dariane C, Coscas R, Boulitrop C, Javerliat I, Vilaine E, Goeau-Brissonniere O et al. Acute Kidney Injury after Open Repair of Intact Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 2016 Nov 24. pii: S0890-5096(16)31223-7. doi: 10.1016/j.avsg.2016.09.010. [Epub ahead of print]
- 59.- Kanaoka Y, Ohki T, Maeda K, Baba T. Analysis of Risk Factors for Early Type I Endoleaks After Thoracic Endovascular Aneurysm Repair. *J Endovasc Ther.* 2016 Oct 19. pii: 1526602816673326. [Epub ahead of print]
- 60.- Lalys F, Durrmann V, Duménil A, Göksu C, Cardon A, Clochard E et al. Systematic review and meta-analysis of pre-operative risk factors of type II endoleaks after Endovascular Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg.* 2016 Nov 26. pii: S0890-5096(16)31244-4. doi: 10.1016/j.avsg.2016.08.021. [Epub ahead of print]

61.- Eng ML, Brewer MB, Rowe VL, Weaver FA. Treatment options for late type III endoleaks after endovascular aneurysm repair. *Ann Vasc Surg.* 2015 Apr;29(3):594.e5-9. doi: 10.1016/j.avsg.2014.10.032. Epub 2015 Jan 15.

62.- McWilliams RG, Chan TY, Smout J, Torella F, Fisher RK.
Endovascular Repair of Type IIIb Endoleak With the Amplatzer Septal Occluder.
J Endovasc Ther. 2016 Dec 13. pii: 1526602816683645. [Epub ahead of print]

63.- Clemens MS, Scott DJ, Stull MC, Hislop SJ, Propper BW, Arthurs ZM.
A technique for endograft relining of a type IV endoleak using a surgeon-modified internal gate. *Ann Vasc Surg.* 2015 Jan;29(1):123.e13-7. doi: 10.1016/j.avsg.2014.07.030. Epub 2014 Sep 16.

64.- Chaufour X, Gaudric J, Goueffic Y, Khodja RH, Feugier P, Malikov S et al; AURC (French University Surgeons Association) collaborators. A multicenter experience with infected abdominal aortic endograft explantation. *J Vasc Surg.* 2016 Oct 5. pii: S0741-5214(16)31095-3. doi: 10.1016/j.jvs.2016.07.126. [Epub ahead of print]

65.- Toya N, Ohki T, Momokawa Y, Shukuzawa K, Fukushima S, Tachihara H et al.
Risk factors for early renal dysfunction following endovascular aortic aneurysm repair and its effect on the postoperative outcome. *Surg Today.* 2016 Dec;46(12):1362-1369. Epub 2016 Mar 19.

- 66.- Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, Verzini F, Haulon S, Waltham M et al.
Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the
European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Jan;41 Suppl
1:S1-S58. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.09.011.
- 67.- Mazzei MA, Guerrini S, Mazzei FG, Cioffi Squitieri N, Notaro D, de Donato G et
al. Follow-up of endovascular aortic aneurysm repair: Preliminary validation of digital
tomosynthesis and contrast enhanced ultrasound in detection of medium- to long-term
complications. *World J Radiol.* 2016 May 28;8(5):530-6. doi: 10.4329/wjrv.v8.i5.530.
- 68.- Paravastu SC, Jayarajasingam R, Cottam R, Palfreyman SJ, Michaels JA, Thomas
SM. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev.*
2014 Jan 23;(1):CD004178. doi: 10.1002/14651858.CD004178.pub2.
- 69.- Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM; EVAR trial investigators.
Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up
of the UK endovascular aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled
trial. *Lancet.* 2016 Nov 12;388(10058):2366-2374. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31135-
7. Epub 2016 Oct 12.
- 70.- Robinson WP, Schanzer A, Aiello FA, Flahive J, Simons JP, Doucet DR et al.
Endovascular repair of ruptured abdominal aortic aneurysms does not reduce later
mortality compared with open repair. *J Vasc Surg.* 2016 Mar;63(3):617-24. doi:
10.1016/j.jvs.2015.09.057.

- 71.- van Beek SC, Vahl A, Wisselink W, Reekers JA, Legemate DA, Balm R; Amsterdam Acute Aneurysm Trial Collaborators. Midterm Re-interventions and Survival After Endovascular Versus Open Repair for Ruptured Abdominal Aortic Aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015 Jun;49(6):661-8. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.02.015. Epub 2015 Apr 1.
- 72.- Cooper LL, Palmisano JN, Benjamin EJ, Larson MG, Vasan RS, Mitchell GF et al. Microvascular Function Contributes to the Relation Between Aortic Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;9(12). pii: e004979.
- 73.- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb 25;63(7):636-46. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063. Epub 2013 Nov 13.
- 74.- Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens*. 2005 Jan;18(1 Pt 2):3S-10S.
- 75.- Nichols WW, Singh BM. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol*. 2002 Sep;17(5):543-51.

- 76.- Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM et al; Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005 Jun 28;111(25):3384-90. Epub 2005 Jun 20.
- 77.- Estadella , S. Va'zquez y A. Oliveras. Rigidez arterial y riesgo cardiovascular. *Hipertens riesgo vasc*. 2010;27(5):203–210
- 78.- Sabán Ruiz, J. Control Global del Riesgo Metabólico. Diaz de Santos, 2012.
- 79.- Dijk JM, van der Graaf Y, Grobbee DE, Banga JD, Bots ML; SMART Study Group. Increased arterial stiffness is independently related to cerebrovascular disease and aneurysms of the abdominal aorta: the Second Manifestations of Arterial Disease (SMART) Study. *Stroke*. 2004 Jul;35(7):1642-6.
- 80.- Sonesson B, Hansen F, Länne T. Abdominal aortic aneurysm: a general defect in the vasculature with focal manifestations in the abdominal aorta? *J Vasc Surg*. 1997 Aug;26(2):247-54.
- 81.- Narayanan N, Tyagi N, Shah A, Pagni S, Tyagi SC. Hyperhomocysteinemia during aortic aneurysm, a plausible role of epigenetics. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2013;5(1):32-42.
- 82.- R.C. Becker. Emerging paradigms, platforms, and unifying themes in biomarker science. *J Am Coll Cardiol*, 50 (18) (2007 Oct 30), pp. 1777–1780.

- 83.- Halazun KJ, Bofkin KA, Asthana S, Evans C, Henderson M, Spark JI.
Hyperhomocysteinaemia is associated with the rate of abdominal aortic aneurysm expansion. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007 Apr;33(4):391-4; discussion 395-6. Epub 2006 Dec 11.
- 84.- van Dijk SC, Smulders YM, Enneman AW, Swart KM, van Wijngaarden JP, Ham AC et al. Homocysteine level is associated with aortic stiffness in elderly: cross-sectional results from the B-PROOF study. *J Hypertens.* 2013 May;31(5):952-9. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835eb6b9.
- 85.- Saely CH, Rein P, Vonbank A, Drexel H. Serum levels of C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: JUPITER in perspective. *Int J Cardiol.* 2010 Oct 29;144(3):448-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.03.088. Epub 2009 Apr 5.
- 86.- Bajpai A1, Goyal A, Sperling L. Should we measure C-reactive protein on earth or just on JUPITER? *Clin Cardiol.* 2010 Apr;33(4):190-8. doi: 10.1002/clc.20681.
- 87.- P. Norman, C.A. Spencer, M.M. Lawrence-Brown, K. Jamrozik. C-reactive protein levels and the expansion of screen-detected abdominal aortic aneurysms in men. *Circulation*, 110 (7) (2004 Aug 17), pp. 862–866
- 88.- H. Domanovits, M. Schillinger, M. Mullner, T. Holzenbein, K. Janata, K. Bayegan, *et al.* Acute phase reactants in patients with abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*, 163 (2) (2002 Aug), pp. 297–302

89.- H.S. Al-Barjas, R. Ariens, P. Grant, J.A. Scott. Raised plasma fibrinogen concentration in patients with abdominal aortic aneurysm. *Angiology*, 57 (5) (2006 Oct), pp. 607–614.

90.- K. Yamazumi, M. Ojio, H. Okumura, T. Aikou. An activated state of blood coagulation and fibrinolysis in patients with abdominal aortic aneurysm. *Am J Surg*, 175 (4) (1998 Apr), pp. 297–301

91.- Biancari F, Hobo R, Juvonen T. Glasgow Aneurysm Score predicts survival after endovascular stenting of abdominal aortic aneurysm in patients from the EUROSTAR registry. *Br J Surg*. 2006 Feb;93(2):191-4.

92.- Biancari F, Leo E, Ylönen K, Vaarala MH, Rainio P, Juvonen T.
Value of the Glasgow Aneurysm Score in predicting the immediate and long-term outcome after elective open repair of infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2003 Jul;90(7):838-44.

93.- Grant SW, Hickey GL, Carlson ED, McCollum CN. Comparison of three contemporary risk scores for mortality following elective abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014 Jul;48(1):38-44. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.03.040. Epub 2014 May 16.

94.- Ambler GK, Gohel MS, Mitchell DC, Loftus IM, Boyle JR; Audit and Quality Improvement Committee of the Vascular Society of Great Britain and Ireland

The Abdominal Aortic Aneurysm Statistically Corrected Operative Risk Evaluation (AAA SCORE) for predicting mortality after open and endovascular interventions.

J Vasc Surg. 2015 Jan;61(1):35-43. doi: 10.1016/j.jvs.2014.06.002. Epub 2014 Jun 28.

95.- Moon J, Lee SH, Ko YG, Jang Y, Shim WH, Choi DH. Central aortic pressure in aortic aneurysm and aortic dissection: a novel prognostic marker. Acta Cardiol. 2010 Jun;65(3):303-8.

96.-Dobson G, Flewitt J, Tyberg JV, Moore R, Karamanoglu M. Endografting of the descending thoracic aorta increases ascending aortic input impedance and attenuates pressure transmission in dogs. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2006;32:129-135.

97.- Morris L, Stefanov F, McGloughlin T. Stent graft performance in the treatment of abdominal aortic aneurysms: The influence of compliance and geometry. J Biomech. 2013;46:383-395.

98.- van Herwaarden JA, Muhs BE, Vincken KL, van Prehn J, Teutelink A, Bartels LW, et al. Aortic compliance following EVAR and the influence of different endografts: Determination using dynamic MRA. J Endovasc Ther. 2006;13:406-414.

99.- Lantelme P, Dzudie A, Milon H, Bricca G, Legedz L, Chevalier JM et al. Effect of abdominal aortic grafts on aortic stiffness and central hemodynamics. J Hypertens. 2009 Jun;27(6):1268-76. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283299b22.

100.- Kadoglou NP, Moulakakis KG, Papadakis I, Ikonomidis I, Alepaki M, Lekakis J, et al. Changes in aortic pulse wave velocity of patients undergoing endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. J Endo- vasc Ther. 2012;19:661-666.

101.- Kadoglou NP, Moulakakis KG, Papadakis I, Ikonomidis I, Alepaki M, Karakitsos P, et al. The differential effects of endograft types on arterial stiffness in patients undergoing endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. J Endovasc Ther. 2014;21:850-858.

102.- Georgakarakos E, Georgiadis GS, Kontopodis N, Ioannou CV. Interpretation of the relationship between changes in pulse wave velocity and vascular interventions: a word of caution. J Endovasc Ther. 2013 Feb;20(1):125-8. doi: 10.1583/12-4126L.1.

103.- Georgakarakos E, Argyriou C, Georgiadis GS, Lazarides MK. Non-Invasive Pulse Wave Analysis in a Thrombus-Free Abdominal Aortic Aneurysm after Implantation of a Nitinol Aortic Endograft. Front Surg. 2016 Jan 11;2:68. doi: 10.3389/fsurg.2015.00068. eCollection 2015.

104.- Georgakarakos E. Estimating the influence of aortic-stent grafts after endovascular aneurysm repair: Are we missing something? Med Hypotheses. 2016 Dec;97:26-30. doi: 10.1016/j.mehy.2016.10.003. Epub 2016 Oct 13.

105.- Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113:664– 670.

106.- Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121:505 – 511.

107.- Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardi- ovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010; 31:2338–2350.

108.- Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, De Serres SA, Lebel M, et al. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. *Hypertension* 2015; 65:378–384.

109.- Beckmann M, Jacomella V, Kohler M, Lachat M, Salem A, Amann-Vesti B et al. Risk Stratification of Patients with Peripheral Arterial Disease and Abdominal Aortic Aneurysm Using Aortic Augmentation Index. *PLoS One*. 2015 Oct 9;10(10):e0139887. doi: 10.1371/journal.pone.0139887. eCollection 2015.

110.- Zahner GJ, Gruendl MA, Spaulding KA, Schaller MS, Hills NK, Gasper WJ et al. Association between arterial stiffness and peripheral artery disease as measured by

radial artery tonometry. J Vasc Surg. 2017 Jul 26. pii: S0741-5214(17)31590-2. doi: 10.1016/j.jvs.2017.06.068. [Epub ahead of print]

111.- Jacomella V, Shenoy A, Mosimann K, Kohler MK, Amann-Vesti B, Husmann M.
The impact of endovascular lower-limb revascularisation on the aortic augmentation
index in patients with peripheral arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013
May;45(5):497-501. doi: 10.1016/j.ejvs.2013.01.026. Epub 2013 Feb 28.

8.- Anexo

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO

INFORMADO

Título del estudio: “Impacto de la prótesis aórtica tras reparación endovascular o cirugía abierta en el comportamiento hemodinámico central y la rigidez arterial, evaluada mediante métodos no invasivos, en pacientes con aneurisma de aorta abdominal”

Investigador principal: Dr. Andrés Alejandro Reyes Valdivia.

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular.

Centro: Hospital Ramón y Cajal

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

Su participación es voluntaria y puede revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca

perjuicio en sus cuidados médicos. En caso de retirar el consentimiento para participar en el estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de un nuevo análisis.

FUNDAMENTO

El estudio que se va a llevar a cabo es un estudio que no está promovido por ninguna institución ajena a este hospital.

El aneurisma de aorta abdominal es una enfermedad que se debe principalmente a un deterioro de la pared de la arteria aorta. Para su tratamiento, con el fin de evitar complicaciones mayores como la ruptura, se lleva a cabo una intervención quirúrgica programada. Esta se puede realizar por vía endovascular con colocación de una endoprótesis o mediante reparación abierta con prótesis. La elección del tipo de tratamiento la realiza su cirujano vascular de acuerdo a las recomendaciones de las guías clínicas de manejo para su enfermedad, de manera totalmente independiente del presente estudio.

Algunos estudios previos han evaluado los cambios que se producen en la presión sanguínea y la rigidez de la arteria aorta tras estos tratamientos.

El presente estudio tiene como fin principal valorar los cambios que se producen en el comportamiento de la arteria aorta tras la colocación de una prótesis. Para ello realizaremos una prueba no invasiva que consiste en medir la presión en las arterias radial y femoral, ubicadas en la zona de la muñeca y la ingle, respectivamente. Con ese

fin utilizaremos un sensor que colocado sobre la piel tomará dichas mediciones de forma totalmente indolora e inocua.

Estas pruebas se realizarán dos veces. La primera durante su ingreso hospitalario para el tratamiento de su aneurisma, sin suponer ningún día adicional de ingreso a lo previsto. La segunda en su primera visita a la consulta externa para su revisión post-operatoria, que por protocolo del Servicio de Cirugía Vascular es a las 6 semanas tras ser operado.

Recogeremos a su vez la información obtenida de los análisis de sangre que se realizarán durante su ingreso hospitalario. Debe tener en claro que estas pruebas sanguíneas se realizan a todo paciente ingresado para tratamiento quirúrgico antes y después de la intervención. No realizaremos ninguna prueba de sangre adicional para nuestro estudio.

BENEFICIOS ESPERADOS E INCONVENIENTES

Las pruebas que se le realizarán son indoloras y no tienen riesgos. Será necesario colocar un sensor en la zona de la muñeca y la zona inguinal durante uno tiempo estimado de cinco minutos.

Estas pruebas no invasivas para conocer el estado de sus arterias se realizan en pacientes desde hace años, están estandarizadas y reconocidas.

Este estudio no supone ningún beneficio directo en el tratamiento de su enfermedad aneurismática, pero contribuirá a conocer los efectos que tiene en las arterias el ser portador de una prótesis en el sector aórtico.

CONFIDENCIALIDAD

Sus datos personales, así como los resultados de las pruebas son confidenciales y serán manejados únicamente por personal médico o investigador participante en el Estudio.

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su Historia Clínica o facilitados por usted mismo, serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Debe saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación la realizará el Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

OTROS ASPECTOS DE INTERÉS

Para participar en el estudio usted tendrá que firmar el Consentimiento Informado de la reparación quirúrgica (obligatorio para poder realizar la intervención) y el presente documento.

Este proyecto no goza de ningún tipo de financiación.

No está previsto ningún tipo de remuneración económica por participar en el estudio. Todas las pruebas serán realizadas durante su ingreso hospitalario y en su visita a revisión a las 6 semanas, sin suponer ninguna molestia para usted o sus acompañantes.

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con los investigadores principales del estudio en el teléfono 91-3368656

Así mismo, en caso de dudas respecto a sus derechos debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del hospital.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

**Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y
otra el paciente**

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Estudio: “Impacto de la prótesis aórtica tras reparación endovascular o cirugía abierta en el comportamiento hemodinámico central y la rigidez arterial, evaluada mediante métodos no invasivos, en pacientes con aneurisma de aorta abdominal”

Yo (nombre y apellidos)

.....
He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....
(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA :

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA :

FIRMA DEL INVESTIGADOR

